

**PENGUNAAN BETA BLOCKER GENERASI 2 DAN 3 PADA
PASIN PASA INFARK MIKARD AKUT (IMA)**

SKRIPSI

Oleh :
JUWITA TRI LINDA PRATIWI
NIM. 17910019



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2021**

**PENGUNAAN BETA BLOCKER GENERASI 2 DAN 3 PADA
PASIEN PASCA INFARK MIOKARD AKUT (IMA)**

SKRIPSI

**Diajukan Kepada:
Fakultas Kedokteran Dan Ilmu Kesehatan
Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang
Untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan dalam
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked)**

**Oleh :
JUWITA TRI LINDA PRATIWI
NIM. 17910019**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2021**

**PENGUNAAN BETA BLOCKER GENERASI 2 DAN 3 PADA
PASIEN PASCA INFARK MIOKARD AKUT (IMA)**

SKRIPSI

Oleh :
Juwita Tri Linda Pratiwi
NIM. 17910019

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji:

Tanggal: 22 Juni 2021

Pembimbing I



dr. Zulvikar Syambani U, M.Biomed, Ph.D
NIP. 19880818201911201266

Pembimbing II,



dr. Sakinah Baraja, Sp. B
NIP. 19640420 20170101 2 111

Mengetahui,
Ketua Program Studi Pendidikan Dokter



dr. Ana Rahmawati, M.Biomed
NIP. 197412032009122001

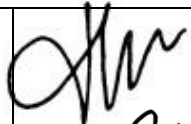
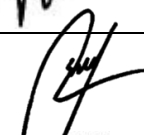

PENGUNAAN BETA BLOCKER GENERASI 2 DAN 3 PADA PASIEN PASCA INFARK MIOKARD AKUT (IMA)

SKRIPSI

Oleh :
Juwita Tri Linda Pratiwi
NIM. 17910019

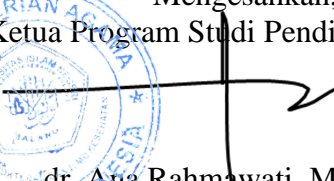
Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi
dan Dinyatakan Diterima sebagai Salah Satu Persyaratan
Untuk Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked)

Tanggal: 22 Juni 2021

Penguji Utama	<u>dr. Amalia Tri Utami, M. Biomed</u> NIP. 19910411201701012112	
Ketua Penguji	<u>dr. Sakinah Baraja, Sp. B</u> NIP. 19640420 20170101 2 111	
Sekretaris Penguji	<u>dr. Zulvikar Syambani U, M. Biomed, Ph.D</u> NIP. 19880818201911201266	



Mengesahkan,
Ketua Program Studi Pendidikan Dokter


dr. Ana Rahmawati, M.Biomed
NIP. 197412032009122001

PERSEMBAHAN

Segala perjuangan saya hingga sampai di titik ini saya persembahkan kepada kedua orang yang paling berarti dan berharga dalam hidup saya. Ayah dan ibu yang sudah banyak berjuang dan berkorban demi saya. Saya tidak ada apa-apanya jika tanpa perjuangan ayah dan ibu. Terimakasih atas semua dukungan, perjuangan, pengorbanan, dan doa yang ayah dan ibu berikan kepada saya. Terimakasih telah menjadi orang tua terbaik di dunia dan orang yang paling saya cintai di dunia

Perjuangan saya hingga titik ini juga berkat adanya pengorbanan, dukungan, semangat, dan doa dari kakak kandung saya. Terimakasih kakak telah memberi dukungan dan semangat untuk saya. Terimakasih telah menjadi kakak terbaik dan tersayang untuk saya

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Juwita Tri Linda Pratiwi
NIM : 17910019
Program Studi : Pendidikan Dokter
Fakultas : Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-banar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan data, tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai hasil tulisan atau pikiran saya sendiri, kecuali dengan mencantumkan sumber cuplikan pada daftar pustaka. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan skripsi ini hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 16 Juni 2021
Yang membuat pernyataan



Juwita Tri Linda Pratiwi
NIM. 17910019

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Wr. Wb

Puji syukur kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan Rahmat, Hidayah, dan Bimbingan-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Penggunaan Beta Blocker Generasi 2 dan 3 pada Pasien Pasca Infark Miokard Akut (IMA)” . Ini untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan studi serta dalam rangka memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan.

Penulis juga mengucapkan banyak terima kasih atas semua do’a, dukungan, dan bimbingannya dalam menyelesaikan proposal skripsi ini. Penulis berharap semoga Allah membalas kebaikan semua pihak dengan balasan yang baik. Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada:

1. Prof. Dr. H. Abd. Haris, M.Ag, selaku Rektor UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Prof. Dr. dr. Yuyun Yueniwati Prabowowati Wadjib, M.Kes, Sp.Rad (K), selaku dekan Program Studi Pendidikan Dokter FKIK UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. dr. Ana Rahmawati, M.Biomed, selaku ketua Program Studi Pendidikan Dokter FKIK UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. dr. Zulvikar Syambani U, M.Biomed, Ph.D, selaku dosen pembimbing skripsi I yang telah memberikan arahan dan dukungan.
5. dr. Sakinah Baraja, Sp. B, selaku dosen pembimbing skripsi II dan dosen pembimbing akademik yang telah memberikan arahan dan dukungan.

6. dr. Amalia Tri Utami, M.Biomed, selaku penguji skripsi yang telah memberikan kritikan dan saran yang membangun.
7. Segenap sivitas akademika Program Studi Pendidikan Dokter, terutama seluruh dosen atas bimbingannya
8. Ayah, Ibu, dan Kakak kandung tercinta yang senantiasa memberikan dukungan, semangat, nasihat, doa dan restunya kepada penulis dalam menuntut ilmu.
9. Sahabat dekat saya yang selalu memberikan dukungan dan semangat dalam menyelesaikan proposal skripsi.
10. Teman-teman seperjuangan di PSPD 2017 atas doa dan dukungannya.
11. Semua pihak yang ikut membantu dalam menyelesaikan skripsi ini baik berupa materiil maupun moril.

Akhirnya, Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak dan apabila ada yang tidak disebutkan penulis mohon maaf. Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini masih terdapat kekurangan dan perlu masukan dari berbagai pihak. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat khususnya bagi penulis sendiri dan umumnya bagi pembaca.

Aamiin Yaa Rabbal 'Aalamiin.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb

Malang, 16 Juni 2021
Penulis,

Juwita Tri Linda Pratiwi

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSETUJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
KATA PENGANTAR.....	vi
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR BAGAN	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
DAFTAR SINGKATAN.....	xvi
ABSTRAK	xviii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	8
1.3 Tujuan Penelitian	9
1.3.1 Tujuan Umum	9
1.3.2 Tujuan Khusus	9
1.4 Manfaat Penelitian	9
1.4.1 Manfaat Teoritik	9
1.4.2 Manfaat Praktis	10
1.5 Batasan Masalah	10
BAB II METODE PENELITIAN.....	11
2.1 Jenis Metode	11
2.2 Pengumpulan Data	11
2.2.1 Sumber Data.....	11

2.2.2 Kriteria Inklusi	11
2.2.3 Langkah/Strategi	13
2.2.4 Batas Waktu	19
2.3 Analisa Data	19
BAB III HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	20
3.1 Karakteristik Studi	20
3.2 Hasil Penyaringan Studi Penelitian.....	30
3.3 Hasil Studi Penggunaan Beta Blocker Generasi 2 pada pasien pasca IMA.....	41
3.4 Hasil Studi Penggunaan Beta Blocker Generasi 3 pada Pasien Pasca IMA..	48
3.5 Hasil Analisa Data	60
3.5.1 Uji Mortalitas antara Beta Blocker Generasi 2 dengan Placebo.....	60
3.5.2 Uji Mortalitas antara Beta Blocker Generasi 3 dengan Placebo.....	61
3.5.3 Uji Kematian Mendadak antara Beta Blocker Generasi 2 dengan Placebo	62
3.5.4 Uji Kematian Mendadak antara Beta Blocker Generasi 3 dengan Placebo	63
3.5.5 Uji Reinfarction antara Beta Blocker Generasi 2 dengan Placebo	64
3.5.6 Uji Reinfarction antara Beta Blocker Generasi 3 dengan Placebo	65
3.5.7 Uji Mortalitas antara Beta Blocker Generasi 2 dengan Beta Blocker Generasi 3	66
3.5.8 Uji Kematian Mendadak antara Beta Blocker Generasi 2 dengan Beta Blocker Generasi 3	67
3.5.9 Uji Reinfarction antara Beta Blocker Generasi 2 dengan Beta Blocker Generasi 3	68
3.5.10 Uji Mortalitas antara Beta Blocker dengan Placebo	69
3.5.11 Uji Kematian Mendadak antara Beta Blocker dengan Placebo	70
3.5.12 Uji Reinfarction antara Beta Blocker dengan Placebo	71
3.6 Pembahasan.....	72
3.6.1 Pengaruh Penggunaan Beta Blocker pada Pasien Pasca Infark Miokard Akut (IMA)	72

3.6.2	Pengaruh Penggunaan Beta Blocker Generasi 2 terhadap Mortalitas pada Pasien Pasca IMA.....	74
3.6.3	Pengaruh Penggunaan Beta Blocker Generasi 3 terhadap Mortalitas pada Pasien Pasca IMA.....	75
3.6.4	Pengaruh Penggunaan Beta Blocker Generasi 2 terhadap Kematian Mendadak pada Pasien Pasca IMA.....	75
3.6.5	Pengaruh Penggunaan Beta Blocker Generasi 3 terhadap Kematian Mendadak pada Pasien Pasca IMA.....	76
3.6.6	Pengaruh Penggunaan Beta Blocker Generasi 2 terhadap Reinfarction pada Pasien Pasca IMA.....	76
3.6.7	Pengaruh Penggunaan Beta Blocker Generasi 3 terhadap Reinfarction pada Pasien Pasca IMA.....	76
3.6.8	Pengaruh Penggunaan Beta Blocker terhadap Mortalitas pada Pasien Pasca IMA.....	77
3.6.9	Pengaruh Penggunaan Beta Blocker terhadap Kematian Mendadak pada Pasien Pasca IMA.....	77
3.6.10	Pengaruh Penggunaan Beta Blocker terhadap Reinfarction pada Pasien Pasca IMA.....	78
3.6.11	Perbedaan Efektivitas Beta Blocker Generasi 2 dan 3 pada pasien pasca IMA.....	78
3.7	Kelemahan Penelitian	83
3.8	Kajian Integrasi Islam	84
BAB IV KESIMPULAN DAN SARAN		87
4.1	Kesimpulan	87
4.2	Saran.....	87
DAFTAR PUSTAKA.....		89
DAFTAR LAMPIRAN.....		93

DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1 Format PICOS.....	11
Tabel 2. 2 Tracking Pencarian Artikel.....	13
Tabel 3.1 Karakteristik Studi.....	22
Tabel 3.2 Karakteristik Studi.....	25
Tabel 3.3 Hasil Penyaringan Penelitian.....	32
Tabel 3.4 Tingkat Mortalitas Beta Blocker Generasi 2.....	44
Tabel 3.5 Tingkat Kematian Mendadak Beta Blocker Generasi 2.....	46
Tabel 3.6 Tingkat Reinfarction Beta Blocker Generasi 2.....	47
Tabel 3.7 Tingkat Mortalitas Beta Blocker Generasi 3.....	53
Tabel 3.8 Tingkat Kematian Mendadak Beta Blocker Generasi 3.....	56
Tabel 3.9 Tingkat Reinfarction Beta Blocker Generasi 2.....	58
Tabel 3.10 Uji Normalitas dan homogenitas pada uji mortalitas beta blocker generasi 2 dengan placebo.....	61
Tabel 3.11 Uji Normalitas dan homogenitas pada uji mortalitas beta blocker generasi 3 dengan placebo.....	62
Tabel 3.12 Uji Normalitas dan homogenitas pada uji kematian mendadak beta blocker generasi 2 dengan placebo.....	63
Tabel 3.13 Uji Normalitas dan homogenitas pada ujikematian mendadak beta blocker generasi 3 dengan placebo.....	64
Tabel 3.14 Uji Normalitas dan homogenitas pada uji reinfarction beta blocker generasi 2 dengan placebo.....	64
Tabel 3.15 Uji Normalitas dan homogenitas pada uji reinfarction beta blocker generasi 3 dengan placebo.....	65
Tabel 3.16 Uji Normalitas dan homogenitas pada uji mortalitas beta blocker generasi 2 dengan beta blocker generasi 3.....	66
Tabel 3.17 Uji Normalitas dan homogenitas pada uji kematian mendadak beta blocker generasi 2 dengan beta blocker generasi 3.....	67
Tabel 3.18 Uji Normalitas dan homogenitas pada uji reinfarction beta blocker generasi 2 dengan beta blocker generasi 3.....	68

Tabel 3.19 Uji Normalitas dan homogenitas pada uji mortalitas beta blocker dengan placebo.....	69
Tabel 3.20 Uji Normalitas dan homogenitas pada uji kematian mendadak beta blocker dengan placebo.....	70
Tabel 3.21 Uji Normalitas dan homogenitas pada uji reinfarction beta blocker dengan placebo.....	71

DAFTAR GAMBAR

Gambar 3.1 Presentase Rata-Rata Tingkat Mortalitas, Kematian Mendadak, dan Reinfarction Pada Studi Beta Blocker Generasi 2.....	42
Gambar 3.2 Presentase Rata-Rata Tingkat Mortalitas, Kematian Mendadak, dan Reinfarction Pada Studi Beta Blocker Generasi 3.....	49

DAFTAR BAGAN

Diagram 2. 1 Diagram PRISMA.....	18
----------------------------------	----

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Data Mentah dari Hasil Penelitian yang Menggunakan Beta Blocker Generasi 2	93
Lampiran 2. Data Mentah dari Hasil Penelitian yang Menggunakan Beta Blocker Generasi 3	94
Lampiran 3. Analisis Data Uji Mortalitas antara Beta Blocker Generasi 2 dengan Placebo.....	96
Lampiran 4. Analisis Data Uji Mortalitas antara Beta Blocker Generasi 3 dengan Placebo....	97
Lampiran 5. Analisis Data Uji Kematian Mendadak antara Beta Blocker Generasi 2 dengan Placebo	98
Lampiran 6. Analisis Data Uji Kematian Mendadak antara Beta Blocker Generasi 3 dengan Placebo	99
Lampiran 7. Analisis Data Uji Reinfarction antara Beta Blocker Generasi 2 dengan Placebo	100
Lampiran 8. Analisis Data Uji Reinfarction antara Beta Blocker Generasi 3 dengan Placebo	101
Lampiran 9. Analisis Data Uji Mortalitas antara Beta Blocker Generasi 3 dengan Beta Blocker Generasi 3	102
Lampiran 10. Analisis Data Uji Kematian Mendadak antara Beta Blocker Generasi 3 dengan Beta Blocker Generasi 3.....	103
Lampiran 11. Analisis Data Uji Reinfarction antara Beta Blocker Generasi 3 dengan Beta Blocker Generasi 3	104
Lampiran 12. Analisis Data Uji Mortalitas antara Beta Blocker dengan Placebo...	105
Lampiran 13. Analisis Data Uji Kematian Mendadak antara Beta Blocker dengan Placebo.....	106
Lampiran 14. Analisis Data Uji Reinfarction antara Beta Blocker dengan Placebo.....	107
Lampiran 15. <i>Narrative Review Checklist</i>	108
Lampiran 16. Assesment dari Karya Ilmiah Literatur (Skala SANRA)	110

DAFTAR SINGKATAN

ACC	: American College of Cardiology
ACE-I	: Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor
ADP Antagonist	: Adenosine Diphosphate Receptor Antagonist
AHA	: American Heart Association
AHF	: Acute Heart Failure
AMI	: Acute Myocardial Infarction
APSI Trial	: Acebutolol et Prévention Secondaire de l'Infarctus Trial
ARB	: Angiotensin II Receptor Blockers
ASA	: American Stroke Association
AV Block	: Atrioventrikular
BB	: Beta Blocker
BEAT	: Bucindolol Evaluation in Acute myocardial infarction Trial
CAPRICORN Trial	: Carvedilol Post-Infarct Survival Control In Left Ventricular Dysfunction Trial
CCB	: Calcium Channel Blocker
CHF	: Chronic Heart Failure
CKMB	: Creatinin Kinase Myocardial Band
CO	: Cardiac Output
COPD	: Chronic Obstructive Pulmonary Disease
DAPT	: Dual Anti Platelet Therapy
EDV	: End Diastolic Volume
EKG	: Elektrokardiografi

ESC	: The European Society of Cariology
IABP	: Intra Aortic Balloon Pump
IL-1	: Interleukin-1
IMA	: Infark Miokard Akut
ISDN	: Isosorbide Dinitrate
LMWH	: Low Molecular Weight Heparin
LVD	: Left Ventricular Dysfunction
LVEF	: Left ventricular ejection fraction
MMPs	: Matriks Metalloproteinase
NICE	: National Institute for Health and Care Excellence
NSTEMI	: Non ST Elevation Myocardial Infarction
NTG	: Nitrogliserin
NYHA	: New York Heart Association
Ox-LDL	: LDL Oksidasi
PCI	: Percutaneous Coronary Intervention
PTCA	: Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty
RCT	: Randomized Controlled Trial
ROS	: Reactive Oxygen Species
STEMI	: ST Elevation Myocardial Infarction
TNF	: Tumor Necrosis Factor
UFH	: Unfractionated Heparin
WHO	: World Health Organization
WPW Syndrome	: Wolf Parkinson White Syndrome

ABSTRAK

PENGUNAAN BETA BLOCKER GENERASI 2 DAN 3 PADA PASIEN PASCA INFARK MIOKARD AKUT (IMA)

Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab sepertiga kematian di dunia dengan manifestasi terbanyak adalah penyakit jantung iskemik seperti infark miokard. Infark miokard adalah penyakit kardiovaskular akibat adanya timbunan lemak pada endotel arteri koroner atau disebut dengan atherosclerosis. Atherosclerosis menimbulkan oklusi arteri koroner sehingga terjadi penurunan suplai oksigen pada jantung. Pasien pasca Infark Miokard Akut memiliki resiko tinggi kematian mendadak dan reinfarction terutama 6 bulan setelah mengalami serangan infark miokard akut. Reinfarction adalah komplikasi serius penyebab mortalitas pada pasien pasca IMA. Mengetahui pengaruh penggunaan beta blocker generasi 2 dan 3 serta mengetahui perbedaan efektivitas antara beta blocker generasi 2 dan dalam mencegah mortalitas, kematian mendadak, dan reinfarction pada pasien pasca IMA. Pencarian studi penelitian tentang penggunaan beta blocker generasi 2 dan 3 pada pasien pasca infark miokard akut melalui database pubmed, google scholar, dan semantic scholar dengan menggunakan kata kunci, kemudian 12 hasil studi penelitian disintesis dan dianalisis untuk menarik sebuah kesimpulan. Berdasarkan 12 studi randomized controlled trial, analisis statistik penggunaan beta blocker generasi 2 dan 3 dalam uji mortalitas, kematian mendadak, dan reinfarction menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan ($p>0,05$). Beta blocker generasi 2 dan 3 tidak efektif untuk mencegah mortalitas, kematian mendadak, dan reinfarction, serta tidak ada perbedaan efektivitas antara beta blocker generasi 2 dan 3 dalam menurunkan resiko mortalitas, kematian mendadak, dan reinfarction pada pasien pasca Infark Miokard Akut (IMA)

Kata kunci : Infark miokard, beta blocker, mortalitas, kematian mendadak, reinfarction

ABSTRACT
THE USE OF 2ND GENERATION BETA BLOCKERS AND 3RD
GENERATION BETA BLOCKERS IN POST ACUTE
MYOCARDIAL INFARCTION (AMI)

Cardiovascular disease is the cause of one third of deaths in the world with the most manifestation is ischemic heart disease such as myocardial infarction. Myocardial infarction is a cardiovascular disease due to fatty deposits on the endothelium of the coronary arteries or known as atherosclerosis. Atherosclerosis causes coronary artery occlusion resulting in decreased oxygen supply to the heart. Patients after acute myocardial infarction have a high risk of sudden death and reinfarction, especially 6 months after experiencing an attack of acute myocardial infarction. Reinfarction is a serious complication that causes mortality in post-AMI patients. To determine the effect of the use of beta blockers generation 2 and 3 and to determine the difference in effectiveness between beta blockers generation 2 and in preventing mortality, sudden death, and reinfarction in post-AMI patients. Search research studies on the use of beta blockers generation 2 and 3 in post-AMI patients through the pubmed database, google scholar, and semantic scholar using keywords, then 12 research study results were synthesized and analyzed to get a conclusion. Based on 12 randomized controlled trials, statistical analysis of the use of 2nd and 3rd generation beta blockers in mortality, sudden death, and reinfarction trials showed that there was no significant difference ($p>0.05$). 2nd and 3rd generation beta blockers are not effective in preventing mortality, sudden death, and reinfarction, and there is no difference in effectiveness between 2nd and 3rd generation beta blockers in reducing the risk of mortality, sudden death, and reinfarction in post-AMI patients

Keywords: Myocardial infarction, beta blockers, mortality, sudden death, reinfarction

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Infark miokard adalah gangguan aliran darah ke miokardium akibat adanya sumbatan atau oklusi pada pembuluh arteri koroner sehingga sel otot jantung mati karena jantung tidak menerima suplai oksigen yang cukup¹. Daerah otot jantung yang mengalami infark adalah daerah yang tidak mendapatkan aliran darah sama sekali atau sedikit aliran darah sehingga daerah tersebut tidak dapat mempertahankan fungsinya karena sel otot jantung mati akibat terganggunya metabolisme seluler¹.

Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab sepertiga kematian di dunia dengan manifestasi terbanyak adalah penyakit jantung iskemik, berupa infark miokard dan berkaitan dengan penyakit jantung koroner². Pada tahun 2017 terdapat 1,72% dari populasi dunia yang menderita penyakit jantung iskemik dengan jumlah sekitar 126 juta orang di dunia (1.655 per 100.000) dan jumlah orang yang menderita penyakit jantung iskemik di Asia dan Australasia adalah 1.440 per 100.000². Berdasarkan data World Health Organization (WHO) 2015, jumlah kematian yang disebabkan oleh penyakit jantung dan pembuluh darah adalah 17,9 juta kematian per tahun, menyumbang 31% jumlah kematian di dunia³. Prevalensi penyakit jantung di Indonesia pada tahun 2018 adalah 1,5%, dengan prevalensi pada perempuan lebih tinggi dibanding laki-laki, yang mungkin berkaitan dengan fungsi estrogen^{4,5}. Selain itu, data menunjukkan bahwa prevalensi penyakit jantung koroner sering dijumpai pada kelompok umur 65-74 tahun, hal ini dikarenakan saat bertambahnya usia maka tubuh akan meningkatkan

produksi reactive oxygen species (ROS) yang menyebabkan disfungsi mitokondrium sehingga metabolisme jantung menjadi terganggu^{6,7}. Selain itu, saat usia tua maka tubuh akan meningkatkan produksi mediator proinflamasi berupa matriks metalloproteinase (MMPs)⁷.

Proses yang menyebabkan terjadinya infark miokard akut (IMA) adalah adanya timbunan lemak pada endotel arteri koroner atau disebut dengan atherosclerosis⁸. Atherosclerosis menyebabkan terjadinya penebalan pada intima pembuluh darah, akumulasi dan oksidasi LDL (ox-LDL) yang berakibat pada stimulasi produksi sitokin proinflamasi, seperti interleukin-1 (IL-1) dan tumor necrosis factor (TNF) dalam jumlah yang besar⁸. Faktor diatas akan memicu ekspresi molekul adhesi sehingga terjadi pembentukan *foam cell* sebagai inisiator pembentukan *fatty streak*^{8,9}. Disisi lain, penumpukan lipoprotein yang menumpuk di *fatty streak* memicu pembentukan fibroatheroma⁸. Terjadinya migrasi sel limfosit T pada plak tersebut juga akan menstimulasi sekresi sitokin proinflamasi yang juga bertanggung jawab dalam proses erosi endotel melalui peningkatan produksi matriks metalloproteinase (MMPs)^{8,10}. Hal ini yang membahayakan dari proses diatas adalah terjadinya rupture plak sehingga terjadi trombus intraluminal yang bertanggung jawab terhadap terjadinya oklusi arteri koroner^{10,11}. Selain itu atherosclerosis juga dapat memicu respon stress tubuh sehingga terjadi pelepasan katekolamin (Norepinefrin dan epinefrin) yang memicu terjadinya vasokonstriksi pada pembuluh darah koroner¹². Keadaan ini akan menyebabkan terjadinya penurunan suplai oksigen pada sel jantung.

Penegakan diagnosis Infark Miokard Akut membutuhkan bukti klinis yang menunjukkan bahwa terjadi iskemia myocardium dan nekrosis myocardium, yang

dapat dideteksi dengan beberapa biomarker seperti cardiac troponin dan creatinin kinase myocardial band (CKMB), maupun dengan elektrokardiografi (EKG) dan ekokardiografi¹³. Berdasarkan hasil EKG, infark miokard akut dibedakan menjadi 2 yaitu Infark miokard akut ST-Elevasi (STEMI) dan Infark miokard akut non ST-elevasi (NSTEMI)¹³.

Tatalaksana awal pada pasien dengan kemungkinan penyakit jantung di ruang gawat darurat, sebelum dilakukan pemeriksaan EKG dan biomarker cardiac enzim adalah sebagai berikut¹⁴:

- 1) Tirah baring
- 2) Suplemen oksigen 2-4 L
- 3) Pemberian aspirin 160-320 mg
- 4) Pemberian ADP receptor antagonist, pada pasien yang akan dilakukan terapi fibrinolitik, maka ADP receptor antagonists yang dipilih adalah clopidogrel dengan dosis awal 300 mg dan dosis pemeliharaan 75 mg/hari. Pada pasien yang tidak menjalankan terapi fibrinolitik dapat diberikan ticagrelor dengan dosis awal 180 mg dan dosis pemeliharaan 2x90 mg/hari¹⁴.
- 5) Pemberian nitroglicerine (NTG) spray/sublingual, jika pemberian satu kali tetapi nyeri dada belum hilang, maka pemberian nitroglicerine (NTG) sublingual dapat diulang setiap 5 menit sampai maksimal 3x pemberian. Apabila pemberian 3 dosis nitroglicerine (NTG) tetap tidak responsif, maka dapat diberi nitroglicerine intravena, jika nitroglicerine tidak tersedia maka dapat menggunakan isosorbide dinitrate (ISDN)¹⁴.
- 6) Pemberian morfin sulfat 1-5 mg intravena dengan diulang sampai 3x apabila pasien tidak responsif terhadap 3 dosis nitroglicerine (NTG) sublingual¹⁴.

Pasien yang telah diberi tatalaksana awal di ruang gawat darurat kemudian dilakukan pemeriksaan EKG dan biomarker ardiac enzim¹⁴. Apabila gambaran EKG terdapat ST depresi atau T inversi dan terjadi peningkatan cardiac enzim, maka diagnosis pasien adalah NSTEMI¹⁴. Tatalaksana NSTEMI adalah strategi invasif revaskularisasi dengan angiografi. Obat-obatan yang diperlukan adalah

- 1) Anti iskemia, yaitu beta blocker (BB), nitrat, alcium channel blocker (CCB)
- 2) Anti platelet, yaitu aspirin dan ADP antagonist (clopidogrel atau ticagrelol)
- 3) Glycoprotein IIb/IIIa inhbitors
- 4) Antikoagulan, terapi yang harus ditambahkan pada terapi antiplatelet, contohnya adalah fondaparinuks, enoksaparin, heparin tidak terfraksi (UFH), dan heparin berat molekul rendah (LMWH)

Pasien dengan diagnosa STEMI yaitu terjadi perubahan EKG berupa ST elevasi dan terdapat peningkatan cardiac enzim¹⁴. Tatalaksana pada STEMI ada dua yaitu :

- 1) Percutaneous coronary intervention (PCI) dengan durasi waktu antara kontak medis pertama sampai dilakukan reperfusi adalah ≤ 90 menit, apabila pasien merupakan resiko tinggi dan datang ke rumah sakit dalam 2 jam maka waktu kontak medis pertama dengan reperfusi adalah ≤ 30 menit¹⁴
- 2) Fibrinolisis dengan durasi waktu antara kontak medis pertama sampai dilakukan reperfusi adalah ≤ 30 menit¹⁴

Tatatalaksana jangka panjang pada pasien pasca STEMI adalah sebagai berikut¹⁴:

- 1) Antiplatelet yaitu aspirin
- 2) Kombinasi aspirin dengan ADP antagonist (DAPT/Dual Anti Platelet Therapy) dengan durasi terapi selama 12 bulan setelah STEMI¹⁴

- 3) Beta blocker untuk pasien yang mengalami disfungsi ventrikel kiri
- 4) Statin
- 5) ACE-I apabila pasien mengalami gagal ginjal, disfungsi ventrikel kiri, dan diabetes
- 6) Aantagonist alodsteron apabila pasien mengalami diabetes, gagal ginjal, dan $LVEF \leq 40\%$

Beta blocker juga dapat digunakan sebagai tatalaksana infark miokard karena fungsinya sebagai anti-iscehmic, anti aritmia, dan anti adrenergik sehingga dapat digunakan sebagai pencegahan primer dan sekunder infark miokard¹⁵. Beta blocker diklasifikasikan menjadi 3 generasi, yaitu generasi 1 (beta blocker non selektif), generasi 2 (beta blocker selektif), dan generasi 3 yang dibedakan berdasarkan farmakodinamik dan farmakokinetik^{16,17}.

Mekanisme beta blocker yaitu menghambat reseptor β adrenergik dengan cara kompetitif yaitu struktur beta blocker sama dengan struktur katekolamin, sehingga beta blocker dapat memblok reseptor yang dapat menimbulkan efek inotropic dan kronotropik negative yang bermanfaat karenadapat mengurangi rasa nyeri dada atau angina pada pasien^{18,19}. Tatalaksana jangka panjang pasien pasca IMA dengan menggunakan beta blocker memberikan berbagai manfaat yaitu dapat menurunkan tingkat mortalitas hingga 30% dan mencegah terjadinya *sudden cardiac death*^{20,21,22}. Selain itu, beta blocker juga menurunkan resiko terjadinya *re-infarction* myocardium dan *recurrent ischemic*²². Hal ini terjadi karena berkaitan erat dengan mekanisme kerja beta blocker dalam mengurangi kerja jantung dan mengurangi kebutuhan oksigen dengan cara menurunkan denyut

jantung dan tekanan darah sehingga dapat mencegah terjadinya iskemia dan pelebaran area infark pada myocardium²².

Penggunaan beta blocker direkomendasikan untuk pasien yang mengalami penurunan pada *systolic Left Ventricular function* (LVEF \leq 40%) dan pasien dengan gagal jantung kronik (CHF) kelas II-IV kriteria New York Heart Association (NYHA)^{20,22}. Penggunaan beta blocker pada pasien kelas Iia dengan resiko rendah seperti *preserved ejection fraction*, usia muda, tidak ada aritmia dan ada residua iskemia maka tidak menunjukkan manfaat yang cukup banyak dalam menurunkan tingkat mortalitas^{22,23}. Kontraindikasi penggunaan beta blocker yaitu pada pasien dengan gagal jantung akut (*Acute Heart Failure/AHF*), hemodinamik yang tidak stabil, dan AV block²⁰. Komplikasi setelah serangan IMA adalah kematian mendadak (*sudden cardiac death*) dan *re-infarction*. Pasien pasca IMA memiliki resiko tinggi kematian mendadak (*sudden cardiac death*) terutama 6 bulan pertama setelah mengalami serangan infark miokard²⁴. *Re-infarction* adalah komplikasi serius dan merupakan penyebab utama mortalitas dan morbiditas pada pasien yang telah mengalami serangan IMA^{25,26}. Melihat pentingnya beta blocker dalam terapi pada pasien pasca IMA, maka dalam review ini akan dijelaskan manfaat beta blocker dalam menurunkan tingkat mortalitas dan *re-infarction*. Beta blocker yang digunakan dalam review ini adalah beta blocker generasi 2 dan 3 karena beta blocker generasi 2 merupakan cardioselective dan memiliki afinitas tinggi terhadap reseptor β_1 adrenergik sehingga dapat menurunkan kontraktilitas jantung dan cardiac output, sedangkan beta blocker generasi 3 berperan sebagai vasodilator dan mengurangi resistensi pembuluh darah perifer, hal ini menyebabkan

kontraktilitas jantung dan konsumsi oksigen oleh jantung menurun. Dengan demikian, maka beta blocker generasi 2 dan 3 dapat digunakan sebagai tatalaksana pada pasien pasca IMA karena kedua generasi beta blocker tersebut dapat menurunkan kontraktilitas jantung sehingga dapat mengurangi konsumsi oksigen oleh jantung²⁷.

Penatalaksanaan yang tepat dengan penggunaan beta blocker dapat mencegah terjadinya komplikasi yang tidak diinginkan dan menurunkan resiko mortalitas pada penderita pasca IMA.

Hal ini dijelaskan dalam kitab suci Al-Quran surah Ar-Ra'd ayat 11.

لَهُ مُعَقِّبَاتٌ مِّن بَيْنِ يَدَيْهِ وَمِنْ خَلْفِهِ يَحْفَظُونَهُ مِمَّنْ أَمَرِ اللَّهُ إِنَّ اللَّهَ لَا يُغَيِّرُ مَا بِقَوْمٍ حَتَّىٰ يُغَيِّرَ ۚ وَأَمَّا
بِأَنفُسِهِمْ ۖ وَإِذَا أَرَادَ اللَّهُ بِقَوْمٍ سُوءًا فَلَا مَرَدَّ لَهُ ۚ وَمَا لَهُم مِّن دُونِهِ مِن وَالٍ

“Bagi manusia ada malaikat-malaikat yang selalu mengikutinya bergiliran, dimuka dan di belakangnya, mereka menjaganya atas perintah Allah. Sesungguhnya Allah tidak merubah keadaan sesuatu kaum sehingga mereka merubah keadaan yang ada pada diri mereka sendiri. Dan apabila Allah menghendaki keburukan terhadap sesuatu kaum, maka tak ada yang dapat menolaknya; dan sekali-kali tak ada pelindung bagi mereka selain Dia” (Ar-Ra'd ayat 11). Ayat tersebut menjelaskan bahwa Allah akan mengubah suatu kaum apabila kaum tersebut mengubah keadaanya sendiri. Penjelasan ayat tersebut dapat diartikan bahwa Allah akan memberikan kesembuhan kepada hamba-Nya yang sakit apabila berusaha untuk mencapai kesembuhan dengan menjalankan ikhtiar secara rutin.

Dalam Hadist Riwayat Tirmidzi, Ibnu majah dan hakim yang berbunyi sebagai berikut :

كُنْتُ عِنْدَ النَّبِيِّ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ، وَجَاءَتِ الْأَعْرَابُ، فَقَالَ: يَا رَسُولَ اللَّهِ، أَتَدَاوَى؟ فَقَالَ: نَعَمْ يَا عِبَادَ اللَّهِ، تَدَاوُوا، فَإِنَّ اللَّهَ عَزَّ وَجَلَّ لَمْ يَضَعْ دَاءً إِلَّا وَضَعَ لَهُ شِفَاءً غَيْرَ دَاءٍ وَاحِدٍ. قَالُوا: مَا هُوَ؟ قَالَ: الْهَرَمُ

“Aku pernah berada di samping Rasulullah, lalu datanglah serombongan Arab Badui. Mereka bertanya, 'Wahai Rasulullah, bolehkah kami berobat?' Beliau menjawab, 'Iya, wahai para hamba Allah, berobatlah. Sebab, Allah tidaklah meletakkan sebuah penyakit melainkan meletakkan pula obatnya, kecuali satu penyakit.' Mereka bertanya, 'penyakit apa itu?' beliau menjawab, 'penyakit tua.'" (HR Ahmad). Hadist tersebut memerintahkan manusia untuk berobat apabila sakit, karena semua penyakit ada obatnya. Berobat merupakan salah satu wujud ikhtiar supaya Allah memberikan kesembuhan kepada hambanya yang tidak menyerah terhadap penyakitnya.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut

- a. Apakah penggunaan beta blocker generasi 2 dan 3 pada pasien pasca Infark Miokard Akut dapat menurunkan resiko mortalitas?
- b. Apakah penggunaan beta blocker generasi 2 dan 3 pada pasien pasca Infark Miokard Akut dapat menurunkan resiko kematian mendadak (*sudden cardiac death*)?
- c. Apakah penggunaan beta blocker generasi 2 dan 3 pada pasien pasca Infark Miokard Akut dapat mencegah terjadinya *re-infarction*?
- d. Apakah terdapat perbedaan efektivitas antara beta beta blocker generasi 2 dan 3 terhadap tingkat mortalitas, kematian mendadak, dan reinfarction pada pasien pasca Infark Miokard Akut?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

- a. Untuk mengetahui pengaruh penggunaan beta bloker generasi 2 dan 3 pada pasien pasca Infark Miokard Akut (IMA)

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Untuk membuktikan bahwa penggunaan beta bloker generasi 2 dan 3 pada pasien pasca Infark Miokard Akut dapat menurunkan resiko mortalitas
- b. Untuk membuktikan bahwa penggunaan beta bloker generasi 2 dan 3 pada pasien pasca Infark Miokard Akut dapat menurunkan resiko kematian mendadak (*sudden cardiac death*)
- c. Untuk membuktikan bahwa penggunaan beta bloker generasi 2 dan 3 pada pasien pasca Infark Miokard Akut dapat mencegah terjadinya *re-infarction*
- d. Untuk mengetahui perbedaan efektivitas antara beta beta bloker generasi 2 dan 3 terhadap tingkat mortalitas, kematian mendadak, dan reinfarction pada pasien pasca Infark Miokard Akut

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritik

- a. Penulisan literatur review ini dapat menambah pengetahuan tentang tatalaksana jangka panjang dengan penggunaan beta blockergenerasi 2 dan 3 pada pasien pasca Infark Miokard Akut (IMA)
- b. Penulisan literatur review ini dapat dijadikan acuan bagi penulisan literatur review selanjutnya yang ingin mengkaji tentang penggunaan

beta blocker generasi 2 dan 3 pada pasien pasca Infark Miokard Akut (IMA)

1.4.2 Manfaat Praktis

- a. Penulisan literatur review ini dapat dijadikan acuan bahwa penggunaan beta blocker generasi 2 dan 3 pada pasien pasca Infark Miokard Akut (IMA) dapat menurunkan resiko mortalitas, kematian mendadak (*sudden cardiac death*) dan mencegah terjadinya *re-infarction*

1.5 Batasan Masalah

Batasan masalah untuk menghindari penyimpangan penulisan literatur review atau pelebaran pokok masalah yang dibahas supaya dapat dilaksanakan secara sistematis dan lebih terarah sehingga tujuan penulisan literatur review dapat dicapai dengan baik. Beberapa batasan masalah dalam penulisan literatur review ini yaitu sebagai berikut:

- a. Literatur review ini membahas pengaruh penggunaan beta blocker pada pasien pasca Infark Miokard Akut (IMA). Pengaruh yang dibahas adalah tingkat mortalitas, kematian mendadak (*sudden cardiac death*) dan *re-infarction* pada pasien pasca IMA.
- b. Data untuk literatur review adalah pasien pasca IMA atau pasien yang telah mengalami IMA sebelumnya dan bertahan hidup. Jumlah hari pasca mengalami IMA tidak dibatasi karena dikhawatirkan akan sulit untuk mendapatkan data tersebut.
- c. Jenis beta blocker yang digunakan untuk penulisan literatur review ini adalah beta blocker generasi 2 dan 3.

BAB II

METODE PENELITIAN

2.1 Jenis Metode

Penulisan karya tulis dalam bentuk literatur review mengenai penggunaan beta blocker generasi 2 dan 3 pada pasien pasca infark miokard akut (IMA). Evaluasi terhadap karya tulis literatur review yang telah dibuat dengan menggunakan narrative review checklist dan melakukan assesment terhadap karya tulis literatur review berdasarkan skala SANRA untuk menentukan nilai kualitas karya tulis literatur review.

2.2 Pengumpulan Data

2.2.1 Sumber Data

Penulisan ini bersumber pada data sekunder, berupa jurnal, dan artikel ilmiah nasional maupun internasional yang sesuai dengan tema karya tulis. Data dikumpulkan dengan menggunakan menggunakan 3 database yaitu Pubmed, Google scholar dan semantic scholar dengan *data base* sampai pada bulan Januari 2021.

2.2.2 Kriteria Inklusi

Tabel 2.1 Format PICOS

Kriteria	Inklusi	Eksklusi
<i>Population</i>	Pasien pasca infark miokard akut (IMA) atau yang telah mengalami IMA sebelumnya dan bertahan hidup.	Pasien yang bukan pasca infark miokard atau tidak mengalami IMA sebelumnya

<i>Intervention</i>	Penggunaan beta blocker generasi 2 atau 3 dalam jangka panjang dengan follow up \geq 4 minggu atau 1 bulan baik secara oral maupun intravena	Tidak menggunakan terapi beta blocker generasi 2 atau 3
<i>Comparators</i>	Penggunaan beta blocker dibandingkan dengan tanpa beta blocker atau placebo	Membandingkan beta blocker dengan jenis obat lainnya
<i>Outcomes</i>	Menurunkan resiko mortalitas, kematian mendadak (sudden cardiac death) dan mencegah terjadinya <i>reinfarction</i> atau <i>recurrent ischaemic</i>	Tidak menjelaskan efek terhadap mortalitas, kematian mendadak (sudden cardiac death) dan <i>reinfarction</i> atau <i>recurrent ischaemic</i>
<i>Study design and publication type</i>	Randomized control trial dan clinical trial	Systematic review, article review, literatur review, meta analysis, cohort study, dan observasional
<i>Publication years</i>	Tidak ada batasan waktu	-

<i>Language</i>	Bahasa Inggris atau bahasa Indonesia	Selain bahasa Indonesia dan bahasa Inggris
-----------------	--------------------------------------	--

2.2.3 Langkah/Strategi

Langkah pengumpulan data berupa kata kunci yang digunakan untuk mencari literatur atau artikel yang akan direview dengan tanpa adanya batasan waktu .

Tabel 2.2 Tracking Pencarian Artikel

Tanggal Pencarian	Database	Tahun Pencarian	Kata Kunci	Jumlah artikel yang ditemukan (#hits)
20 Januari 2021	Pubmed	Tidak ada batasan waktu	- Carvedilol - Post myocardial infarction	15
20 Januari 2021	Pubmed	Tidak ada batasan waktu	- Mortality effect - Carvedilol - Patient after myocardial infarction	12
20 Januari	Pubmed	Tidak ada	- Capricorn	20

2021		batasan waktu	randomised trial	
20 Januari 2021	Pubmed	Tidak ada batasan waktu	- Nebivolol - Myocardial infarction	8
20 Januari 2021	Pubmed	Tidak ada batasan waktu	- Nebivolol - After myocardial infarction	4
20 Januari 2021	Pubmed	Tidak ada batasan waktu	- Nebivolol - Postinfarction - Left ventricular dysfunction	3
20 Januari 2021	Pubmed	Tidak ada batasan waktu	- Bucindolol - Myocardial infarction	3
20 Januari 2021	Pubmed	Tidak ada batasan waktu	- Labetalol - Myocardial infarction	10
20 Januari 2021	Pubmed	Tidak ada batasan waktu	- Betaxolol - Myocardial infarction	4
20 Januari 2021	Pubmed	Tidak ada batasan waktu	- Betaxolol	1

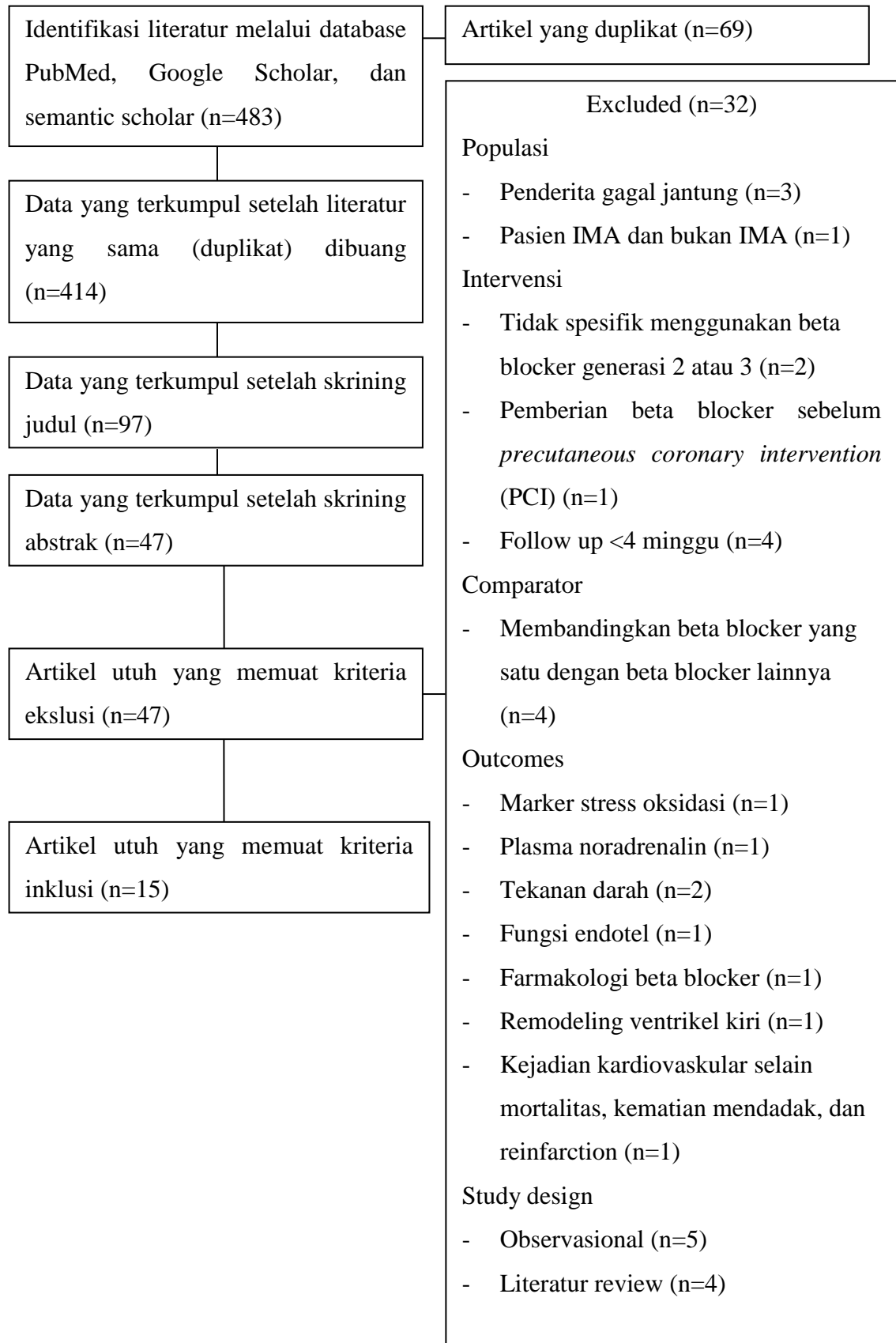
2021		batasan waktu	<ul style="list-style-type: none"> - STelevation - Myocardial infarction 	
20 Januari 2021	Google scholar	Tidak ada batasan waktu	<ul style="list-style-type: none"> - Mortality - Reinfarction - Effect - Nebivolol - After myocardial infarction (MI) 	164
20 Januari 2021	Google scholar	Tidak ada batasan waktu	<ul style="list-style-type: none"> - The mortality - Reinfarction - Effect - Bucindolol - Patient after - Acute myocardial infarction - Undergoing precutaneous coronary interventions 	177
21 Januari 2021	Google scholar	Tidak ada batasan	<ul style="list-style-type: none"> - Carvedilol - Patients 	4

		waktu	- Acute myocardial infarction - Undergoing primary coronary intervention	
21 Januari 2021	Semantic scholar	Tidak ada batasan waktu	- Efficacy - Safety - Nebivolol - Post Myocardial Infarction Patient	1
21 Januari 2021	Pubmed	Tidak ada batasan waktu	- Mortality effect - Metoprolol - Post myocardial infarction	12
21 Januari 2021	Pubmed	Tidak ada batasan waktu	- Atenolol - Post myocardial infarction	12

21 Januari 2021	Pubmed	Tidak ada batasan waktu	- Esmolol - After myocardial infarction	10
21 Januari 2021	Pubmed	Tidak ada batasan waktu	- Acebutolol - Post myocardial infarction	3
21 Januari 2021	Google scholar	Tidak ada batasan waktu	- Long-term treatment - Metoprolol - After myocardial infarction	1
21 Januari 2021	Pubmed	Tidak ada batasan waktu	- Effect - Long-term - Metoprolol - Mortality - Morbidity - After myocardial infarction	19

Setelah menemukan artikel yang relevan dengan judul literatur review, maka selanjutnya dilakukan seleksi jurnal dengan menggunakan metode PRISMA.

Diagram 2.1 Diagram PRISMA



Berdasarkan pencarian literatur melalui 3 database dan menggunakan kata kunci yang sesuai dengan topik penulisan literatur review, maka penulis mendapatkan 483 artikel yang sesuai dengan kata kunci. Artikel hasil pencarian dilakukan seleksi duplikasi, ditemukan 414 artikel yang sama. Kemudian melakukan skrining judul artikel (n=97), abstrak (n=47), dan full text yang digunakan dalam literatur review (n=15) sesuai dengan topik penulisan literatur review.

2.2.4 Batas Waktu

Pengumpulan artikel yang relevan dengan judul literatur review ini dilakukan pada bulan Januari 2021 dengan pencarian artikel tidak dibatasi tahun publikasi.

2.3 Analisa Data

Metode yang digunakan untuk menganalisa data adalah metode eksposisi. Analisa data dengan metode eksposisi, yaitu memaparkan data yang terdapat dalam artikel ilmiah yang kemudian dicari korelasi data-data tersebut untuk mendapatkan suatu kesimpulan. Literatur review ini menggunakan analisa sub-group yang mana terdiri dari 2 grup yaitu grup beta blocker generasi 2 dan grup beta blocker generasi 3. Setiap grup tersebut diberi intervensi beta blocker dan placebo, setelah itu dibandingkan efek penggunaan beta blocker dengan placebo pada pasien pasca IMA. Dengan demikian, didapatkan data dan fakta mengenai manfaat penggunaan beta blocker pada pasien pasca IMA seperti menurunkan mortalitas, *reinfarction*, *recurrent ischemic*, atau *cardiac sudden death* yang kemudian data tersebut dapat dicari korelasinya untuk mendapatkan sebuah kesimpulan.

BAB III

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

3.1 Karakteristik Studi

Terdapat 15 artikel memenuhi kriteria inklusi dengan metode penelitian yaitu randomized placebo controlled trial yang terbagi menjadi 2 pembahasan yaitu pengaruh beta blocker generasi 2 dan 3 terhadap mortalitas atau kematian mendadak (*sudden cardiac death*) serta reinfarction atau *recurrent ischaemic*. Namun, terdapat 4 studi beta blocker generasi 2 yang memiliki data sama, penulis sama, dan waktu penelitian sama, maka 3 studi lainnya harus dikeluarkan, sehingga terdapat 12 artikel yang digunakan dalam literature review ini. Intervensi yang digunakan dalam studi yang ditemukan adalah pemberian obat beta blocker generasi 2 dan 3 pada pasien pasca infark miokard akut (IMA). Terdapat 5 studi yang melakukan intervensi dengan pemberian beta blocker generasi 2 dan 7 studi yang menggunakan beta blocker generasi 3.

Responden dalam penelitian adalah pasien pasca IMA atau setelah mengalami IMA dan bertahan hidup (tabel 3.1). Kriteria diagnosis IMA adalah mengalami gejala seperti nyeri dada, terdapat perubahan gelombang EKG, dan peningkatan cardiac enzim. Jumlah responden penelitian dalam studi yang ditemukan adalah lebih dari 100 pasien yang mana terdapat 5 studi berjumlah lebih dari 1000 pasien. Usia responden dalam penelitian studi yang didapatkan adalah berbeda-beda yang mana terdapat 1 studi dengan usia responden di bawah 70 tahun, 3 studi dengan rentang usia 25 – 90 tahun, 1 studi dengan rentang usia 40- 80 tahun, 1 studi dengan usia responden di bawah 75 tahun, 1 studi dengan usia responden 29 – 92 tahun, 1 studi dengan rata-rata usia responden 64 tahun, 1

studi dengan rentang usia responden 53 – 70 tahun, dan 2 studi yang tidak menunjukkan usia responden penelitian (tabel 3.1). Karakteristik jenis kelamin pada responden adalah sama yaitu laki-laki dan perempuan. Kriteria karakteristik yang tidak dapat dijadikan responden dalam penelitian adalah adanya kontraindikasi beta blocker, hipotensi, bradikardia, *uncontrolled hipertensi*, asma, *Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (COPD), dan gambaran EKG yang tidak normal seperti AV block, bundle brunch block, dan *Wolf Parkinson White Syndrome* (WPW syndrome). Berikut adalah tabel karakteristik studi dalam penulisan literature review ini.

Tabel 3.1 Karakteristik Studi

No	Judul	Penulis	Tahun	Metode	Jumlah pasien	Umur
1.	Metoprolol CR/XL in postmyocardial infarction patients with chronic heart failure: Experiences from MERIT-HF ²⁸	Janosi A, et al	2003	RCT	- 1926 pasien pasca IMA (28 hari setelah mengalami IMA) - 384 pasien pasca IMA dengan gagal jantung kronik (CHF) - 856 pasien pasca IMA dengan revaskularisasi	40 – 80 tahun
2.	Long-Term Treatment With Metoprolol After Myocardial Infarction: Effect on 3 Year ²⁹	Olsson G, et al	1985	RCT	301 pasien pasca IMA	<70 tahun
3.	Efficacy of Acebutolol After Acute Myocardial Infarction (The APSI Trial) ³⁰	Boissel JP, et al	1990	RCT	607 pasien pasca IMA (2 – 22 hari setelah mengalami IMA)	<75 tahun
4.	Esmolol in acute ischemic syndromes ³¹	Mitchell RG, et al	2002	RCT	108 pasien pasca IMA	59,2 (mean)
5.	Persistent Reduction of Mortality for Five	Cucherat	1997	RCT	607 pasien pasca IMA (22 hari	Tidak

	Years After One Year of Acebutolol Treatment Initiated During Acute Myocardial Infarction ³²	M, et al			setelah IMA)	disebutkan
6.	Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial ³³	Dargie H, et al	2001	RCT	1959 pasien pasca IMA (3 – 21 hari setelah IMA)	25 – 90 tahun
7.	The incomplete Bucindolol Evaluation in Acute myocardial infarction Trial (BEAT) ³⁴	Torp-pedersen C, et al	2002	RCT	343 pasien pasca IMA	29 – 92 tahun
8.	Effects of carvedilol early after myocardial infarction: Analysis of the first 30 days in Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction	Fonarrow GC, et al	2007	RCT	1.959 pasien pasca IMA stabil dengan disfungsi ventrikel kiri (LVD/Left Ventricular Dysfunction) (3 – 21 hari setelah IMA)	25 – 90 tahun

	(CAPRICORN) ³⁵					
9.	Long-term use of carvedilol in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention ³⁶	Watanabe H, et al	2018	RCT	794 pasien pasca IMA	Rata –rata 64 tahun
10.	Antiarrhythmic Effect of Carvedilol After Acute Myocardial Infarction Results of the Carvedilol Post-Infarct Survival Control In Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) Trial ³⁷	McMurray J, et al	2005	RCT	1959 pasien pasca IMA (3 – 21 hari setelah IMA)	25 – 90 tahun
11.	Beneficial Effects of Intravenous and Oral Carvedilol Treatment in Acute Myocardial Infarction ³⁸	Basu s, et al	1997	RCT	146 pasien pasca IMA	53 – 70 tahun
12.	Landmark Study: The Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction Study	Wilson S. Colucci	2004	RCT	1.959 pasien pasca IMA dengan dengan disfungsi ventrikel kiri (LVD/Left Ventricular	Tidak disebutkan

	(CAPRICORN) ³⁹				Dysfunction) (48 jam setelah IMA)	
--	---------------------------	--	--	--	-----------------------------------	--

Tabel 3.2 Karakteristik Studi

No	Judul	Obat Beta Blocker	Durasi Follow up	Revaskularisasi	LVEF	Kelas Killip atau NYHA
1.	Metoprolol CR/XL in postmyocardial infarction patients with chronic heart failure: Experiences from MERIT-HF ²⁸	Metoprolol	12 bulan	44,5% PTCA atau CABG	0,28	- NYHA Kelas II : 39% - NYHA Kelas III : 57,5% - NYHA Kelas IV : 4%
2.	Long-Term Treatment With Metoprolol After Myocardial Infarction: Effect on 3 Year ²⁹	Metoprolol	36 bulan	-	-	-
3.	Efficacy of Acebutolol After Acute Myocardial Infarction	Acebutolol	± 1 tahun	-	-	-

	(The APSI Trial) ³⁰					
4.	Esmolol in acute ischemic syndromes ³¹	Esmolol	6 minggu	-	-	-
5.	Persistent Reduction of Mortality for Five Years After One Year of Acebutolol Treatment Initiated During Acute Myocardial Infarction ³²	Acebutolol	8 tahun	-	-	-
6.	Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial ³³	Carvedilol	2,5 tahun	46% trombolisis primary atau angioplasty	-	-
7.	The incomplete Bucindolol Evaluation in Acute	Bucindolol	1 tahun	-	-	- NYHA Kelas I : 44,5%

	myocardial infarction Trial (BEAT) ³⁴					- NYHA Kelas II : 42,5% - NYHA Kelas III : 9,5% - NYHA Kelas IV : 0%
8.	Effects of carvedilol early after myocardial infarction: Analysis of the first 30 days in Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) ³⁵	Carvedilol	30 hari	36,7% trombolitik, 12,4% primary coronary angioplasty	-	- Killip Kelas II : 30% - Killip Kelas III : 3,3%
9.	Long-term use of carvedilol in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with	Carvedilol	3 tahun	- Primary PCI stent use : 95,5% - IABP : 5,5% - Complete revascula-	-	- Killip Kelas I atau II : 98%

	primary percutaneous coronary intervention ³⁶			ritation : 82,3%		
10.	Antiarrhythmic Effect of Carvedilol After Acute Myocardial Infarction Results of the Carvedilol Post-Infarct Survival Control In Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) Trial ³⁷	Carvedilol	2 tahun	- Trombolisis atau PCI : 46%	-	-
11.	Beneficial Effects of Intravenous and Oral Carvedilol Treatment in Acute Myocardial Infarction ³⁸	Carvedilol	31 bulan	- Trombolisis 97,3%	-	- Killip Kelas II atau III : 37%
12.	Landmark Study: The Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left	Carvedilol	2,5 tahun	- Trombolisis 50%	-	-

	Ventricular Dysfunction Study (CAPRICORN) ³⁹					
--	--	--	--	--	--	--

3.2 Hasil Penyaringan Studi Penelitian

Analisa data 12 artikel yang diperoleh menunjukkan bahwa terdapat 5 studi yang menggunakan intervensi beta blocker generasi 2 dan 7 studi yang menggunakan intervensi beta blocker generasi 3. Setelah dilakukan tracking jurnal diperoleh 15 studi yang membahas beta blocker generasi 2, namun pada saat dilakukan analisa data ditemukan 4 studi yang membahas metoprolol dan keempat studi tersebut memiliki data sama, peneliti sama, dan waktu penelitian sama, sehingga 3 studi lainnya harus dikeluarkan.

Beta blocker generasi 2 yang digunakan dalam studi tersebut adalah metoprolol, acebutolol dan esmolol, yang mana terdapat 2 studi yang membahas acebutolol, 2 studi yang membahas metoprolol dan 1 studi yang membahas esmolol. Berdasarkan hasil penyaringan artikel (tabel 3.3) diketahui bahwa metoprolol dapat menurunkan resiko mortalitas, kematian mendadak dan reinfarction. Acebutolol juga dapat menurunkan resiko mortalitas pada pasien pasca IMA, akan tetapi dalam 2 artikel yang dianalisa tidak menunjukkan manfaat acebutolol dalam menurunkan resiko kematian mendadak dan reinfarction. Esmolol tidak diketahui pengaruhnya terhadap mortalitas dan reinfarction karena dari data yang diperoleh menunjukkan bahwa selama follow up 6 minggu tidak ada kejadian mortalitas dan reinfarction pada kelompok esmolol dan placebo.

Beta blocker generasi 3 yang digunakan dalam studi tersebut adalah carvedilol dan bucindolol, yang mana terdapat 6 studi yang membahas carvedilol dan 1 studi yang membahas bucindolol. Berdasarkan hasil penyaringan artikel didapatkan bahwa carvedilol dapat menurunkan resiko mortalitas kematian mendadak dan reinfarction

pada pasien pasca IMA, sedangkan bucindolol dapat menurunkan resiko mortalitas dan reinfarction pada pasien pasca IMA dengan disfungsi ventrikel kiri (*Left Ventricular Dysfunction/LVD*). Jadi, beta blocker generasi 2 dan 3 dapat menurunkan resiko mortalitas, kematian mendadak dan reinfarction pada pasien pasca IMA sehingga dapat meningkatkan kelangsungan hidup pasien.

Tabel 3.3 Hasil Penyaringan Penelitian

No	Peneliti/ Tahun	Judul	Jumlah Sampel	Kelompok		Metode	Hasil
				Intervensi	Kontrol		
1.	Janosi A, et al. 2003	Metoprolol CR/XL in postmyocardial infarction patients with chronic heart failure: Experiences from MERIT-HF ²⁸	- Pasien pasca IMA terdapat 1926 pasien. - Pasien pasca IMA dengan gagal jantung	- Pasien pasca IMA terdapat 950 pasien kelompok metoprolol - Pasien pasca IMA dengan gagal jantung	- Pasien pasca IMA terdapat 976 pasien kelompok placebo - Pasien pasca IMA dengan gagal jantung	RCT	- Metoprolol dapat menurunkan mortalitas dan kematian mendadak pada pasien pasca IMA dengan atau tanpa riwayat revaskularisasi. - Presentase mortalitas tertinggi pada kelompok pasca IMA tanpa revaskularisasi

			<p>kronik (CHF) terdapat 384 pasien</p> <p>- Pasien pasca IMA dengan revaskularisasi terdapat 856 pasien</p>	<p>kronik CHF terdapat 189 pasien kelompok metoprolol</p> <p>- Pasien pasca IMA dengan riwayat revaskularisasi terdapat 430 pasien kelompok metoprolol</p>	<p>kronik CHF terdapat 195 pasien kelompok placebo</p> <p>- Pasien pasca IMA dengan riwayat revaskularisasi terdapat 426 pasien kelompok placebo.</p>		
2.	Olsson	Long-Term Treatment	301 Pasien	Kelompok	Kelompok	RCT	- Metoprolol dapat

	G, et al. 1985	With Metoprolol After Myocardial Infarction: Effect on 3 Year Mortality and Morbidity ²⁹	pasca IMA	metoprolol terdapat 154 pasien	placebo terdapat 147 pasien		menurunkan resiko mortalitas dan kematian mendadak - Metoprolol dapat mencegah non-fatal reinfarction
3.	Boissel JP, et al. 1990	Efficacy of Acebutolol After Acute Myocardial Infarction (The APSI Trial) ³⁰	607 Pasien pasca IMA	Kelompok acebutalol terdapat 298	Kelompok placebo terdapat 309	RCT	Acebutolol dapat menurunkan mortalitas pada pasien pasca IMA
4.	Mitchell RG, et al	Esmolol in acute ischemic syndromes ³¹	108 pasien pasca IMA	Kelompok esmolol terdapat 55 pasien	Kelompok placebo terdapat 53 pasien	RCT	Esmolol tidak menunjukkan pengaruh terhadap mortalitas dan reinfraction karena tidak

							ada kejadian mortalitas dan reinfarction selama follow up 6 minggu
5.	Cucherat M, et al. 1997	Persistent Reduction of Mortality for Five Years After One Year of Acebutolol Treatment Initiated During Acute Myocardial Infarction ³²	607 pasien pasca IMA	Kelompok acebutalol terdapat 298	Kelompok placebo terdapat 309 pasien	RCT	Acebutolol dapat menurunkan mortalitas pada pasien pasca IMA
6.	Dargie H, et al. 2001	Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction	1959 Pasien pasca IMA	Kelompok carvedilol terdapat 975	Kelompok placebo terdapat 984	RCT	Carvedilol dapat menurunkan resiko mortalitas, kematian

		in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial ³³		pasien	pasien		mendadak, dan non fatal myocardial infarction (reinfarction) pada pasien pasca IMA
7.	Torp-Padersen C, et al. 2002	The incomplete Bucindolol Evaluation in Acute myocardial infarction Trial (BEAT) ³⁴	343 Pasien pasca IMA	Kelompok bucindolol terdapat 170 pasien	Kelompok placebo terdapat 173 pasien	RCT	Bucindolol dapat menurunkan resiko mortalitas dan reinfarction pada pasien pasca IMA dengan disfungsi ventrikel kiri (Left Ventricular Dysfunction/LVD)
8.	Fonarrow	Effects of carvedilol	1959 Pasien	Kelompok	Kelompok	RCT	Carvedilol dapat

	GC, et al. 2007	early after myocardial infarction: Analysis of the first 30 days in Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) ³⁵	pasca IMA	carvedilol terdapat 975 pasien	placebo terdapat 984 pasien		menurunkan resiko mortalitas dan reinfarction pada pasien pasca IMA dengan atau tanpa riwayat killip II,III, dan IV
9.	Watanabe H, et al. 2018	Long-term use of carvedilol in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with	794 Pasien pasca IMA	Kelompok carvedilol terdapat 394 pasien	Kelompok placebo terdapat 400 pasien	RCT	Carvedilol dapat menurunkan resiko mortalitas, cardiac death, dan kejadian revaskularisasi pada pasien

		primary percutaneous coronary intervention ³⁶					pasca IMA
10.	McMurra y J, et al. 2005	Antiarrhythmic Effect of Carvedilol After Acute Myocardial Infarction Results of the Carvedilol Post-Infarct Survival Control In Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) Trial ³⁷	1959 Pasien pasca IMA	Kelompok carvedilol terdapat 975 pasien	Kelompok placebo terdapat 984 pasien	RCT	Carvedilol dapat menurunkan resiko mortalitas dan kematian mendadak pada pasien pasca IMA dengan atau tanpa aritmia

11.	Basu S, et al. 1997	Beneficial Effects of Intravenous and Oral Carvedilol Treatment in Acute Myocardial Infarction ³⁸	146 Pasien pasca IMA	Kelompok carvedilol terdapat 75 pasien	Kelompok placebo terdapat 71 pasien	RCT	- Carvedilol dapat menurunkan resiko mortalitas dan reinfarction pada pasien pasca IMA dengan atau tanpa disfungsi ventrikel (ventricular dysfunction). - Carvedilol dapat meningkatkan kelangsungan hidup pada pasien pasca IMA
12.	Wilson S. Colucci, MD.	Landmark Study: The Carvedilol Post-Infarct Survival Control in	1959 Pasien pasca IMA	Kelompok carvedilol terdapat 975	Kelompok placebo terdapat 984	RCT	Carvedilol dapat menurunkan resiko mortalitas, kematian

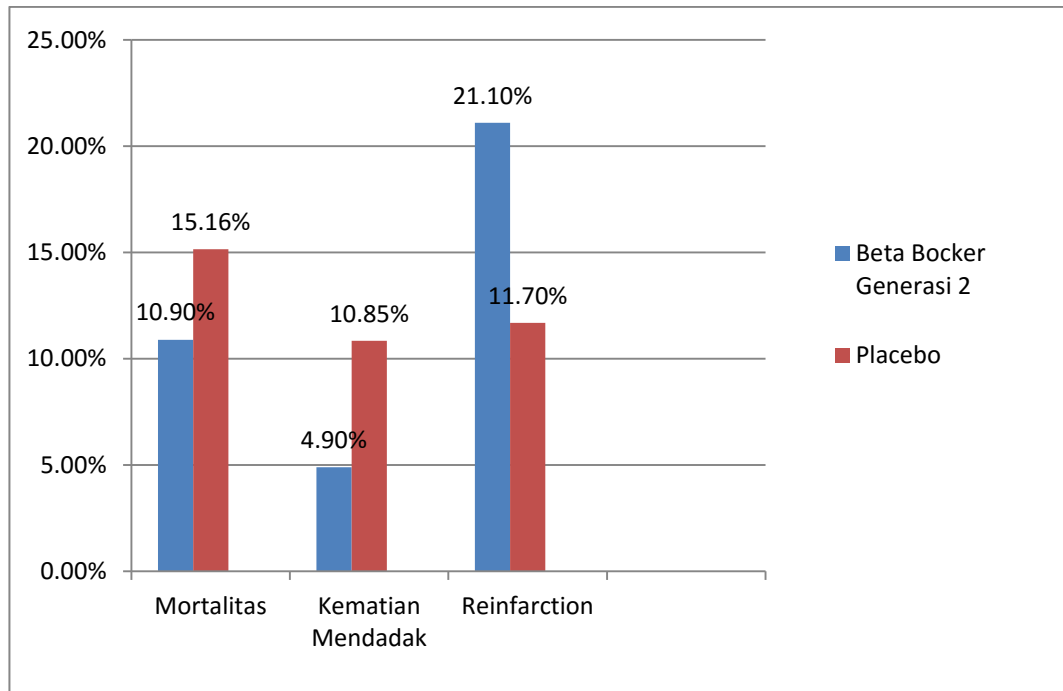
	2004	Left Ventricular Dysfunction Study (CAPRICORN) ³⁹		pasien	pasien		mendadak, dan reinfarction pada pasien pasca IMA dengan disfungsi ventrikel kiri (Left ventrikular dysfunction/LVD)
--	------	--	--	--------	--------	--	---

3.3 Hasil Studi Penggunaan Beta Blocker Generasi 2 pada pasien pasca IMA

Penggunaan beta blocker generasi 2 dapat menurunkan resiko mortalitas, kematian mendadak dan reinfarction. Dari 5 studi yang dianalisa, terdapat 5 studi yang membahas mortalitas pada pasien pasca IMA, 2 studi yang membahas kematian mendadak, dan 2 studi yang membahas reinfarction pada pasien pasca IMA. Studi literature review ini menggunakan beta blocker generasi 2 yang meliputi metoprolol, acebutolol, dan esmolol.

Berdasarkan data mortalitas yang tercantum pada tabel 3.4 terdapat bahwa presentase mortalitas pada studi yang menggunakan metoprolol selama follow up 36 bulan adalah 21,2% pada kelompok placebo dan 16,2% pada kelompok metoprolol, sedangkan presentase mortalitas pada studi yang menggunakan metoprolol selama follow up 12 bulan adalah 12,5% pada kelompok placebo dan 7,8% pada kelompok metoprolol. Hal ini menunjukkan bahwa metoprolol dapat menurunkan resiko mortalitas pada pasien pasca IMA. Presentase mortalitas pada studi yang menggunakan acebutolol adalah 11% pada kelompok placebo dan 5,7% pada kelompok acebutolol selama follow up 12 bulan dan 31,1% pada kelompok placebo dan 24,8% pada kelompok acebutolol selama follow up 8 tahun. Hal ini membuktikan bahwa acebutolol dapat mencegah mortalitas. Pada studi yang menggunakan esmolol diperoleh data tingkat mortalitas 0% pada kelompok placebo dan beta blocker selama follow up 6 minggu. Dari data tersebut, diketahui bahwa esmolol tidak menunjukkan pengaruh terhadap mortalitas pada pasien pasca IMA karena pada kelompok placebo dan beta blocker tidak terdapat kejadian mortalitas. Rata-rata presentase mortalitas pada studi beta blocker generasi 2 dilihat pada Gambar 3.1 dengan rata-rata presentase

mortalitas pada kelompok beta blocker adalah 10,9% dan rata-rata pada kelompok placebo adalah 15,16%.



Gambar 3.1 Presentase rata-rata tingkat mortalitas, kematian mendadak, dan reinfarction pada studi beta blocker generasi 2

Studi yang membahas kematian mendadak ada 2 yaitu studi yang berjudul “Metoprolol CR/XL in postmyocardial infarction patients with chronic heart failure: Experiences from MERIT-HF” dan “Long-Term Treatment With Metoprolol After Myocardial Infarction: Effect on 3 Year Mortality and Morbidity”. Presentase kematian mendadak pada studi “Metoprolol CR/XL in postmyocardial infarction patients with chronic heart failure: Experiences from MERIT-HF” adalah 7,7% pada kelompok placebo dan 4% pada kelompok metoprolol selama follow up 12 bulan (tabel 3.5). Sedangkan presentase kematian mendadak pada studi “Long-Term Treatment With Metoprolol After Myocardial Infarction: Effect on 3 Year Mortality and Morbidity” adalah 14% pada kelompok placebo dan 5,8% pada kelompok metoprolol, sehingga dapat disimpulkan bahwa

metoprolol dapat menurunkan resiko kematian mendadak(tabel 3.5). Pengaruh acebutolol dan esmolol terhadap kematian mendadak tidak diketahui karena studitersebut tidak membahas kematian mendadak. Rata-rata presentase kematian mendadak pada studi beta blocker generasi 2 dilihat pada Gambar 3.1 dengan rata-rata 4,9% pada kelompok beta blocker dan 10,85% pada kelompok placebo.

Studi yang membahas efek beta blocker generasi 2 terhadap reinfarction ada 2 yaitu studi “Long-Term Treatment With Metoprolol After Myocardial Infarction: Effect on 3 Year Mortality and Morbidity” dan “Esmolol in acute ischemic syndromes”. Presentase reinfarction pada studi “Long-Term Treatment With Metoprolol After Myocardial Infarction: Effect on 3 Year Mortality and Morbidity” adalah 21,1% pada kelompok placebo dan 11,7% pada kelompok metoprolol selama follow up 36 bulan (tabel 3.6). Pada studi “Esmolol in acute ischemic syndromes” diperoleh data bahwa tingkat reinfarction pada kelompok beta blocker dan placebo adalah 0% (tabel 3.6). Rata-rata presentase reinfarction pada studi beta blocker generasi 2 dilihat pada Gambar 3.1 dengan rata-rata 11,7% pada kelompok beta blocker dan 21,1% pada kelompok placebo.

Dengan demikian, berdasarkan studi ini dapat disimpulkan bahwa metoprolol dapat menurunkan resiko mortalitas, kematian mendadak dan reinfarction pada pasien pasca IMA. Acebutolol pada studi ini hanya dapat menurunkan resiko mortalitas karena tidak ditemukan studi acebutolol yang membahas kematian mendadak dan reinfarction, sedangkan esmolol pada studi ini tidak menunjukkan pengaruh terhadap tingkat mortalitas dan reinfarction karena selama follow up 6 minggu tidak ada kejadian reinfarction dan mortalitas pada pasien pasca IMA.

Tabel 3.4Tingkat Mortalitas Beta Blocker Generasi 2

Penulis	Judul	Obat	Follow up	Mortalitas	
				Placebo	Beta Blocker
Olsson G, et al	Long-Term Treatment With Metoprolol After Myocardial Infarction: Effect on 3 Year Mortality and Morbidity ²⁹	Metoprolol	36 bulan	21,2%	16,2%
Janosi A, et al	Metoprolol CR/XL in postmyocardial infarction patients with chronic heart failure: Experiences from MERIT-HF ²⁸	Metoprolol	12 bulan	12,5%	7,8%
Boissel JP, et al	Efficacy of Acebutolol After Acute Myocardial Infarction (The APSI Trial) ³⁰	Acebutolol	12 bulan	11%	5,7%

Cucherat M, et al	Persistent Reduction of Mortality for Five Years After One Year of Acebutolol Treatment Initiated During Acute Myocardial Infarction ³²	Acebutolol	8 tahun	31,1%	24,8%
Mitchell RG, et al	Esmolol in acute ischemic syndromes ³¹	Esmolol	6 minggu	0%	0%

Tabel 3.5 Tingkat Kematian Mendadak Beta Blocker Generasi 2

Penulis	Judul	Obat	Follow up	Kematian Mendadak (<i>Sudden Cardiac Death</i>)	
				Placebo	Beta Blocker
Janosi A, et al	Metoprolol CR/XL in postmyocardial infarction patients with chronic heart failure: Experiences from MERIT-HF ²⁸	Metoprolol	12 bulan	7,7%	4%
Olsson G, et al	Long-Term Treatment With Metoprolol After Myocardial Infarction: Effect on 3 Year Mortality and Morbidity ²⁹	Metoprolol	36 bulan	14%	5,8%

Tabel 3.6TingkatReinfarction Beta Blocke Generasi 2

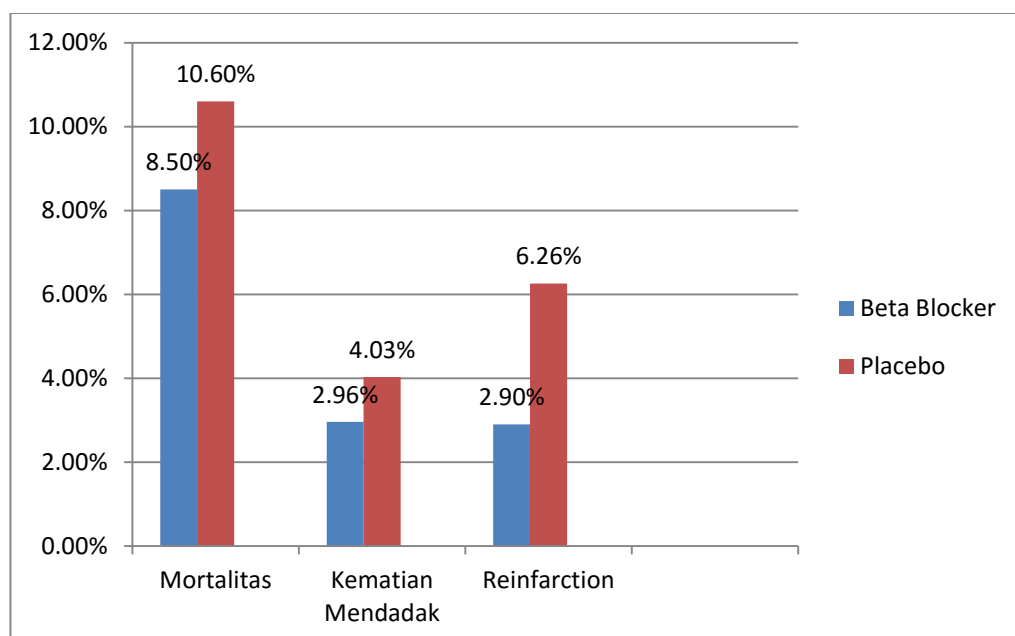
Penulis	Judul	Obat	Follow up	Reinfarction	
				Placebo	Beta Blocker
Olsson G, et al	Long-Term Treatment With Metoprolol After Myocardial Infarction: Effect on 3 Year Mortality and Morbidity ²⁹	Metoprolol	36 bulan	21,1%	11,7%
Mitchell RG, et al	Esmolol in acute ischemic syndromes ³¹	Esmolol	6 minggu	0%	0%

3.4 Hasil Studi Penggunaan Beta Blocker Generasi 3 pada Pasien Pasca IMA

Penggunaan beta blocker generasi 3 pada pasien pasca IMA dapat menurunkan resiko mortalitas, kematian mendadak, dan reinfarction. Studi yang menggunakan beta blocker generasi 3 pada literature review ada 7 studi. Berdasarkan 7 studi yang dianalisa, terdapat 7 studi yang membahas mortalitas, 4 studi yang membahas kematian mendadak, dan 5 studi yang membahas reinfarction pada pasien pasca IMA.

Data mortalitas beta blocker generasi 3 pada pasien pasca IMA terdapat di tabel 3.7. Presentase mortalitas pada 2 studi yang menggunakan carvedilol dengan follow up 2,5 tahun adalah 15% pada kelompok placebo dan 12% pada kelompok carvedilol. Presentase mortalitas pada studi yang menggunakan carvedilol dengan follow up 2 tahun adalah 15,3% pada kelompok placebo dan 11,9% pada kelompok carvedilol. Resiko mortalitas menurun pada pasien pasca IMA yang diberi carvedilol selama 30 hari follow up, hal ini sesuai dengan hasil studi oleh Gregg C. Fonarow yaitu presentase mortalitas pada kelompok placebo adalah 3,4% sedangkan pada kelompok carvedilol adalah 1,9%. Selain itu, pada studi “Long-term use of carvedilol in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention” diperoleh hasil presentase mortalitas pada kelompok placebo adalah 3,8% dan pada kelompok carvedilol adalah 3,6% dengan follow up selama 3 tahun. Presentase mortalitas pada studi “Beneficial Effects of Intravenous and Oral Carvedilol Treatment in Acute Myocardial Infarction” yang menggunakan carvedilol dengan follow up 6 bulan adalah 4,2% pada kelompok placebo dan 2,7% pada kelompok carvedilol. Pada studi “The incomplete Bucindolol Evaluation in Acute

myocardial infarction Trial (BEAT)” dengan follow up 12 bulan telah menunjukkan presentase mortalitas pada pasien pasca IMA adalah 17,3% pada kelompok placebo dan 15,8% pada kelompok bucindolol. Berdasarkan data dari 7 studi tersebut dapat disimpulkan bahwa beta blocker generasi 3 seperti carvedilol dan bucindolol dapat menurunkan mortalitas pada pasien pasca IMA. Rata-rata presentase mortalitas pada studi beta blocker generasi 3 adalah 8,5% pada kelompok beta blocker dan 10,6% pada kelompok placebo (gambar 3.2).



Gambar 3.2 Presentase rata-rata tingkat mortalitas, kematian mendadak, dan reinfarction pada studi beta blocker generasi 3

Studi yang menggunakan beta blocker generasi 3 dan membahas kematian mendadak ada 4 studi. Empat studi yang dianalisa tersebut menggunakan carvedilol. Studi yang menggunakan bucindolol tidak membahas kematian mendadak pada pasien pasca IMA. Tingkat kematian mendadak beta blocker generasi 3 pada pasien pasca IMA dapat dilihat pada tabel 3.8. Presentase kematian mendadak pada studi “Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial” adalah 7% pada kelompok placebo dan 5% pada kelompok

carvedilol dengan follow up selama 5 tahun. Terdapat studi yang menggunakan carvedilol dengan follow up hanya 30 hari dan presentase kematian mendadak yang dihasilkan adalah 0,7% pada kelompok placebo dan 0,5% pada kelompok carvedilol. Studi “Long-term use of carvedilol in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention” menggunakan carvedilol dengan follow up selama 3 tahun telah menunjukkan bahwa carvedilol dapat menurunkan resiko kematian mendadak pada pasien pasca IMA karena presentase kematian mendadak pada kelompok placebo adalah 1,4% sedangkan pada kelompok carvedilol adalah 1,1%. Presentase kematian mendadak pada studi “Antiarrhythmic Effect of Carvedilol After Acute Myocardial Infarction Results of the Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) Trial” adalah 7,01% pada kelompok placebo dan 5,23% pada kelompok carvedilol dengan follow up selama 2 tahun. Rata-rata presentase kematian mendadak pada studi beta blocker generasi 3 adalah 2,96% pada kelompok beta blocker dan 4,03% pada kelompok placebo (gambar 3.2).

Studi yang membahas efek beta blocker generasi 3 terhadap reinfarction ada 5 studi yang mana 4 studi menggunakan carvedilol dan 1 studi menggunakan bucindolol. Data reinfarction beta blocker generasi 3 pada pasien pasca IMA terdapat di tabel 3.9. Pada studi “Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial” diketahui dapat menurunkan kejadian reinfarction karena presentase reinfarction pada placebo adalah 6% sedangkan pada carvedilol adalah 3%. Presentase reinfarction pada studi “The incomplete Bucindolol Evaluation in

Acute myocardial infarction Trial (BEAT)” yang menggunakan bucindolol dengan follow up selama 12 bulan adalah 9,8% pada kelompok placebo dan 2,9% pada kelompok bucindolol. Carvedilol dapat menurunkan kejadian reinfarction pada pasien pasca IMA dengan follow up 30 hari, hal ini berdasarkan hasil studi “Effects of carvedilol early after myocardial infarction: Analysis of the first 30 days in Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN)” yang menunjukkan presentase reinfarction pada kelompok placebo adalah 2,3% sedangkan pada kelompok carvedilol adalah 1,3%. Presentase reinfarction pada pasien pasca IMA dalam studi “Beneficial Effects of Intravenous and Oral Carvedilol Treatment in Acute Myocardial Infarction” adalah 11,3% pada kelompok placebo dan 5,3% pada kelompok carvedilol. Berbeda dengan hasil 4 studi sebelumnya, pada studi “Long-term use of carvedilol in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention” menunjukkan bahwa carvedilol tidak mencegah reinfarction namun meningkatkan kejadian reinfarction, hal ini diketahui dari presentase reinfarction pada kelompok placebo adalah 1,95% dan pada kelompok carvedilol adalah 2%. Rata-rata presentase reinfarction pada studi beta blocker generasi 3 adalah 2,9% pada kelompok beta blocker 6,26% pada kelompok placebo (gambar 3.2)

Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa beta blocker generasi 3 dapat menurunkan resiko mortalitas, kematian mendadak, dan reinfarction. Berdasarkan 7 studi yang dianalisa diketahui bahwa carvedilol dapat menurunkan resiko mortalitas, kematian mendadak, dan reinfarction, namun terdapat 1 studi yang menunjukkan bahwa carvedilol dapat meningkatkan resiko

reinfarction pada pasien pasca IMA. Bucindolol dapat menurunkan resiko mortalitas dan reinfarction karena data bucindolol terhadap kematian mendadak tidak didapatkan.

Tabel 3.7 Tingkat Mortalitas Beta Blocker Generasi 3

Penulis	Judul	Obat	Follow up	Mortalitas	
				Placebo	Beta Blocker
Dargie H, et al	Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial ³³	Carvedilol	2,5 tahun	15%	12%
Wilson S. Colucci	Landmark Study: The Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction Study (CAPRICORN) ³⁹	Carvedilol	2,5 tahun	15%	12%
Fonarrow GC, et al	Effects of carvedilol early after myocardial infarction: Analysis of the first 30 days in Carvedilol Post-	Carvedilol	30 hari	3,4%	1,9%

	Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) ³⁵				
Watanabe H, et al	Long-term use of carvedilol in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention ³⁶	Carvedilol	3 tahun	3,8%	3,6%
McMurray J, et al	Antiarrhythmic Effect of Carvedilol After Acute Myocardial Infarction Results of the Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) Trial ³⁷	Carvedilol	2 tahun	15,3%	11,9%

Basu s, et al	Beneficial Effects of Intravenous and Oral Carvedilol Treatment in Acute Myocardial Infarction ³⁸	Carvedilol	6 bulan	4,2%	2,7%
Torp- pedersen C, et al	The incomplete Bucindolol Evaluation in Acute myocardial infarction Trial (BEAT) ³⁴	Bucindolol	12 bulan	17,3%	15,8%

Tabel 3.8 Tingkat Kematian Mendadak Beta Blocker Generasi 3

Penulis	Judul	Obat	Follow up	Kematian Mendadak (<i>Sudden Cardiac Death</i>)	
				Placebo	Beta Blocker
Dargie H, et al	Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial ³³	Carvedilol	2,5 tahun	7%	5%
Fonarrow GC, et al	Effects of carvedilol early after myocardial infarction: Analysis of the first 30 days in Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) ³⁵	Carvedilol	30 hari	0,7%	0,5%

Watanabe H, et al	Long-term use of carvedilol in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention ³⁶	Carvedilol	3 tahun	1,4%	1,1%
McMurray J, et al	Antiarrhythmic Effect of Carvedilol After Acute Myocardial Infarction Results of the Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) Trial ³⁷	Carvedilol	2 tahun	7,01%	5,23%

Tabel 3.9 Tingkat Reinfarction Beta Blocker Generasi 3

Penulis	Judul	Obat	Follow up	Reinfarction	
				Placebo	Beta Blocker
Dargie H, et al	Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial ³³	Carvedilol	2,5 tahun	6%	3%
Torp-pedersen C, et al	The incomplete Bucindolol Evaluation in Acute myocardial infarction Trial (BEAT) ³⁴	Bucindolol	12 bulan	9,8%	2,9%
Fonarrow GC, et al	Effects of carvedilol early after myocardial infarction: Analysis of the first 30 days in Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left	Carvedilol	30 hari	2,3%	1,3%

	Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) ³⁵				
Watanabe H, et al	Long-term use of carvedilol in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention ³⁶	Carvedilol	3 tahun	1,9%	2%
Basu s, et al	Beneficial Effects of Intravenous and Oral Carvedilol Treatment in Acute Myocardial Infarction ³⁸	Carvedilol	6 bulan	11,3%	5,3%

3.5 Hasil Analisa Data

Untuk mengetahui perbedaan signifikan beta blocker generasi 2 dan 3 terhadap mortalitas, kematian mendadak, dan reinfarction pada pasien pasca IMA maka dilakukan analisa data dengan menggunakan aplikasi *IBM SPSS Statistic* versi 26 dengan nilai signifikansi 0,05 ($p=0,05$) dan taraf kepercayaan 95% ($\alpha=0,05$).

Pada analisa data ini, dilakukan uji normalitas dan uji homogenitas pada setiap data mortalitas, kematian mendadak, dan reinfarction dari hasil sintesis studi yang diperoleh. Uji normalitas yang digunakan dalam analisa data literature review ini adalah uji *Saphiro-Wilk* dan uji homogenitas yang digunakan yaitu uji *Levene* dengan pengambilan keputusan berdasarkan nilai signifikansi atau *p-value*. Apabila nilai signifikansi atau *p-value* lebih dari 0,05 ($p>0,05$) maka distribusi data normal dan sebaran data homogen. Namun, jika nilai signifikansi atau *p-value* kurang dari 0,05 ($p<0,05$) maka distribusi data tidak normal dan sebaran data tidak homogen. Apabila diperoleh hasil distribusi normal dan sebaran data homogen, maka dilakukan uji *Sample Independent T-Test*. Namun, apabila distribusi tidak normal dan sebaran data tidak homogen, maka uji statistik yang digunakan adalah uji *Mann Whitney*.

3.5.1 Uji Mortalitas antara Beta Blocker Generasi 2 dengan Placebo

a. Uji Normalitas dan Homogenitas

Untuk mengetahui perbedaan signifikan antara beta blocker generasi 2 dengan placebo maka dilakukan uji statistik. Sebelum dilakukan uji statistik, data harus dilakukan uji normalitas dan uji homogenitas. Hasil uji normalitas dan homogenitas dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 3.10 Uji Normalitas dan homogenitas pada uji mortalitas beta blocker generasi 2 dengan placebo

Kelompok	Uji Normalitas	Uji Homogenitas
Placebo	0,946	0,756
Beta Blocker generasi 2	0,807	

Dari hasil uji normalitas dan homogenitas diperoleh nilai signifikansi atau *p-value* lebih besar dari 0,05 ($p > 0,05$) maka distribusi data normal dan sebaran data homogen (lampiran 3).

b. Uji *Independent Sample T-test*

Berdasarkan uji normalitas dan homogenitas diperoleh bahwa distribusi data normal dan sebaran data homogen, maka uji statistik yang digunakan adalah Uji *Independent Sample T-Test*. Dari hasil uji Uji *Independent Sample T-Test* diperoleh bahwa nilai signifikansi atau *p-value* adalah 0,75 ($p > 0,05$) maka menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan antara beta blocker generasi 2 dengan placebo (lampiran 3).

3.5.2 Uji Mortalitas antara Beta Blocker Generasi 3 dengan Placebo

a. Uji Normalitas dan Homogenitas

Uji normalitas yang digunakan dalam analisa data adalah uji *Saphiro-Wilk* dan uji homogenitas yang digunakan yaitu uji *Levene*. Hasil uji normalitas dan homogenitas terdapat pada tabel 3.11. Berdasarkan hasil uji normalitas tersebut diperoleh bahwa nilai signifikansi atau *p-value* kurang dari 0,05 ($p < 0,05$) maka distribusi data tidak normal.

Tabel 3.11 Uji Normalitas dan homogenitas pada uji mortalitas beta blocker generasi 3 dengan placebo

Kelompok	Uji Normalitas	Uji Homogenitas
Placebo	0,018	0,313
Beta Blocker generasi 3	0,103	

Hasil uji homogenitas menunjukkan bahwa sebaran data homogen karena nilai signifikansi atau *p-value* lebih dari 0,05 ($p > 0,05$). Karena dsitribusi data tidak normal dan sebaran data homogen, maka uji yang dilakukan adalah Uji *Mann Whitney* (lampiran 4).

b. Uji *Mann Whitney*

Uji yang dilakukan pada analisa data ini adalah uji Uji *Mann Whitney*. dari hasil Uji *Mann Whitney* diperoleh bahwa nilai signifikansi atau *p-value* adalah 0,276 ($p > 0,05$), maka menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan pengaruh mortalitas antara beta blocker generasi 3 dan placebo (lampiran 4).

3.5.3 Uji Kematian Mendadak antara Beta Blocker Generasi 2 dengan Placebo

a. Uji Normalitas dan Homogenitas

Uji normalitas dan homogenitas dilakukan sebelum melakukan uji statistik, hal ini untuk mengetahui persebaran data yang diperoleh. Uji normalitas dan homogenitas yang digunakan adalah Uji *Saphiro Wilk* dan Uji *Levene*. Hasil dari uji normalitas adalah distribusi data tidak normal karena tidak didapatkan hasil uji normalitas. Hasil uji homogenitas adalah distribusi tidak homogen karena nilai signifikansi atau *p-value* kurang dari

0,05 ($p < 0,05$) (lampiran 5). Data uji normalitas dan homogenitas dapat dilihat pada tabel 3.12

Tabel 3.12 Uji Normalitas dan homogenitas pada uji kematian mendadak beta blocker generasi 2 dengan placebo

Kelompok	Uji Normalitas	Uji Homogenitas
Placebo	-	0,000
Beta Blocker generasi 2	-	

b. Uji *Mann Whitney*

Hasil dari uji normalitas dan homogenitas pada data ini adalah distribusi data tidak normal dan sebaran data tidak homogen, maka uji yang dilakukan adalah Uji *Mann Whitney*. hasil dari Uji *Mann Whitney* adalah nilai signifikansi atau *p-value* sebesar 0,121 ($p > 0,05$) (lampiran 5). Hal ini menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan pengaruh beta blocker generasi 2 dan placebo terhadap kematian mendadak.

3.5.4 Uji Kematian Mendadak antara Beta Blocker Generasi 3 dengan

Placebo

a. Uji Normalitas dan Homogenitas

Uji normalitas dan homogenitas yang dilakukan pada data ini adalah Uji *Saphiro Wilk* dan Uji *Levene*. Hasil dari uji normalitas dan homogenitas terdapat pada tabel 3.13. Berdasarkan hasil uji normalitas dan homogenitas diperoleh bahwa distribusi data tidak normal dan sebaran data tidak homogen karena nilai signifikansi atau *p-value* kurang dari 0,05 ($p < 0,05$) (lampiran 6).

Tabel 3.13 Uji Normalitas dan homogenitas pada uji kematian mendadak beta blocker generasi 3 dengan placebo

Kelompok	Uji Normalitas	Uji Homogenitas
Placebo	0,041	0,001
Beta Blocker generasi 3	0,117	

b. Uji *Mann Whitney*

Distribusi data ini tidak normal dan sebaran data tidak homogen, maka uji statistik yang digunakan adalah Uji *Mann Whitney*. hasil dari Uji *Mann Whitney* diperoleh nilai signifikansi atau *p-value* adalah 0,564 ($p > 0,05$) maka tidak ada perbedaan signifikan antara pengaruh beta blocker generasi 3 dan placebo terhadap kematian mendadak (lampiran 6).

3.5.5 Uji Reinfarction antara Beta Blocker Generasi 2 dengan Placebo

a. Uji Normalitas dan Homogenitas

Untuk melakukan uji statistik, maka harus mengetahui persebaran dan distribusi data tersebut, oleh karena itu data harus dilakukan uji normalitas dan homogenitas. Uji normalitas dan homogenitas yang digunakan adalah uji Uji *Saphiro Wilk* dan Uji *Levene*. Hasil uji normalitas dan homogenitas dapat dilihat pada tabel 3.14.

Tabel 3.14 Uji Normalitas dan homogenitas pada uji reinfarction beta blocker generasi 2 dengan placebo

Kelompok	Uji Normalitas	Uji Homogenitas
Placebo	-	Tidak dapat dilakukan
Beta Blocker generasi 2	-	

Dari hasil uji normalitas diperoleh bahwa distribusi data tidak normal karena tidak didapatkan hasil uji normalitas. Data ini tidak dapat dilakukan uji homogenitas, sehingga disimpulkan bahwa sebaran data homogen (lampiran 7).

b. Uji *Mann Whitney*

Uji statistik yang digunakan untuk mengetahui perbedaan signifikan adalah Uji *Mann Whitney* karena distribusi tidak normal dan sebaran data tidak homogen. Hasil dari Uji *Mann Whitney* diperoleh nilai signifikansi atau *p-value* adalah 0,683 ($p > 0,05$), maka tidak ada perbedaan signifikan antara beta blocker generasi 2 dan placebo terhadap tingkat reinfarction pada pasien pasca IMA (lampiran 7).

3.5.6 Uji Reinfarction antara Beta Blocker Generasi 3 dengan Placebo

a. Uji Normalitas dan Homogenitas

Uji normalitas dan homogenitas yang dilakukan pada data ini adalah Uji *Saphiro Wilk* dan Uji *Levene*. Hasil dari uji normalitas dan homogenitas terdapat pada tabel 3.15. Dari hasil uji normalitas diperoleh nilai signifikansi atau *p-value* lebih dari 0,05 ($p > 0,05$), maka distribusi data normal. Hasil uji homogenitas menunjukkan nilai signifikansi atau *p-value* kurang dari 0,05 ($p < 0,05$), maka sebaran data tidak homogen (lampiran 8).

Tabel 3.15 Uji Normalitas dan homogenitas pada uji reinfarction beta blocker generasi 3 dengan placebo

Kelompok	Uji Normalitas	Uji Homogenitas
Placebo	0,373	0,033
Beta Blocker generasi 3	0,530	

b. Uji Mann Whitney

Distribusi data normal dan sebaran data tidak homogen, maka uji yang digunakan adalah Uji *Mann Whitney*. hasil dari Uji *Mann Whitney* diperoleh nilai signifikansi atau *p-value* lebih dari 0,05 ($p>0,05$) yaitu 0,251, maka dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan antara beta blocker generasi 3 dengan placebo terhadap tingkat reinfarction pada pasien pasca IMA (lampiran 8).

3.5.7 Uji Mortalitas antara Beta Blocker Generasi 2 dengan Beta Blocker

Generasi 3

a. Uji Normalitas dan Homogenitas

Untuk mengetahui perbedaan signifikan antara beta blocker generasi 2 dan beta blocker generasi 3, maka harus dilakukan uji statistik. Sebelum dilakukan uji statistik, maka harus dilakukan uji normalitas dan homogenitas untuk mengetahui persebaran dan distribusi data. Uji normalitas dan homogenitas yang dilakukan pada data ini adalah Uji *Saphiro Wilk* dan Uji *Levene*. Hasil uji normalitas dan homogenitas terdapat pada tabel 3.16 berikut.

Tabel 3.16 Uji Normalitas dan homogenitas pada uji mortalitas antara beta blocker generasi 2 dengan beta blocker generasi 3

Kelompok	Uji Normalitas	Uji Homogenitas
Beta Blocker generasi 2	0,807	0,226
Beta Blocker generasi 3	0,061	

Dari hasil uji normalitas dan homogenitas diperoleh bahwa nilai signifikansi atau *p-value* lebih dari 0,05 ($p>0,05$), maka distribusi data

normal dan sebaran data homogen (lampiran 9), sehingga uji statistik yang tepat adalah Uji *Independent Sample T-test*.

b. Uji *Independent Sample T-test*

Uji yang digunakan pada data ini adalah Uji *Independent Sample T-test*. Hasil dari Uji *Independent Sample T-test* diperoleh bahwa nilai signifikansi atau *p-value* adalah 0,226 ($p > 0,05$), maka dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan antara beta blocker generasi 2 dan 3 terhadap pengaruh mortalitas pada pasien pasca IMA (lampiran 9).

3.5.8 Uji Kematian Mendadak antara Beta Blocker Generasi 2 dengan Beta Blocker Generasi 3

a. Uji Normalitas dan Homogenitas

Uji normalitas dan homogenitas yang digunakan pada data ini adalah Uji *Saphiro Wilk* dan Uji *Levene*. Kedua uji ini dilakukan untuk mengetahui distribusi dan persebaran data. Hasil dari uji normalitas dan homogenitas terdapat pada tabel 3.17.

Tabel 3.17 Uji Normalitas dan homogenitas pada uji kematian mendadak antara beta blocker generasi 2 dengan beta blocker generasi 3

Kelompok	Uji Normalitas	Uji Homogenitas
Beta Blocker generasi 2	-	0,003
Beta Blocker generasi 3	0,117	

Dari hasil uji normalitas dan homogenitas diperoleh bahwa nilai signifikansi atau *p-value* adalah kurang dari 0,05 ($p < 0,05$), maka distribusi data tidak normal dan sebaran data tidak homogen (lampiran 10).

b. Uji Mann Whitney

Uji yang digunakan pada data ini adalah Uji *Mann Whitney* karena distribusi data tidak normal dan sebaran data tidak homogen. Hasil dari Uji *Mann Whitney* diperoleh bahwa nilai signifikansi atau *p-value* adalah 0,355 ($p > 0,05$), maka dapat disimpulkan tidak ada perbedaan signifikan antara tingkat kematian mendadak pada kelompok beta blocker generasi 2 dan beta blocker generasi 3 (lampiran 10).

3.5.9 Uji Reinfarction antara Beta Blocker Generasi 2 dengan Beta Blocker Generasi 3

a. Uji Normalitas dan Homogenitas

Untuk mengetahui perbedaan signifikan antara 2 kelompok, maka harus dilakukan uji normalitas dan homogenitas untuk mengetahui distribusi dan persebaran data. Uji normalitas dan homogenitas yang digunakan pada data ini adalah Uji *Saphiro Wilk* dan Uji *Levene*. Hasil dari uji normalitas dan homogenitas terdapat pada tabel 3.18 berikut di bawah.

Tabel 3.18 Uji Normalitas dan homogenitas pada uji reinfarction antara beta blocker generasi 2 dengan beta blocker generasi 3

Kelompok	Uji Normalitas	Uji Homogenitas
Beta Blocker generasi 2	-	0,001
Beta Blocker generasi 3	0,530	

Hasil dari uji normalitas dan homogenitas diperoleh bahwa nilai signifikansi atau *p-value* kurang dari 0,05 ($p < 0,05$), maka distribusi data tidak normal dan sebaran data tidak homogen (lampiran 11).

b. Uji Mann Whitney

Uji yang dilakukan pada data ini adalah Uji *Mann Whitney* karena distribusi tidak normal dan sebaran data tidak homogen. Hasil dari Uji *Mann Whitney* adalah nilai signifikansi sebesar 1,00, hal ini menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan antara beta blocker generasi 2 dan 3 dalam pengaruh tingkat reinfarction karena nilai signifikansi atau *p-value* adalah lebih dari 0,05 ($p > 0,05$) (lampiran 11).

3.5.10 Uji Mortalitas antara Beta Blocker dengan Placebo

a. Uji Normalitas dan Homogenitas

Untuk mengetahui perbedaan signifikan antara beta blocker dengan placebo, maka dilakukan uji statistik. Sebelum dilakukan uji statistik, data harus dilakukan uji normalitas dan homogenitas untuk mengetahui distribusi dan sebaran data. Uji normalitas dan homogenitas yang digunakan adalah Uji *Saphiro Wilk* dan Uji *Levene*. Hasil dari uji normalitas dan homogenitas terdapat pada tabel 3.19 berikut di bawah.

Tabel 3.19 Uji Normalitas dan homogenitas pada uji mortalitas antara beta blocker dengan placebo

Kelompok	Uji Normalitas	Uji Homogenitas
Beta Blocker	0,530	0,697
Placebo	0,532	

Hasil dari uji normalitas dan homogenitas diperoleh bahwa nilai signifikansi atau *p-value* lebih dari 0,05 ($p > 0,05$), maka distribusi data normal dan sebaran data homogen (lampiran 12)

b. Uji *Independent Sample T-test*

Distribusi data normal dan sebaran data homogen, maka uji statistik yang digunakan adalah Uji *Independent Sample T-test*. Hasil dari Uji *Independent Sample T-test* adalah nilai signifikansi sebesar 0,380 ($p > 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan antara beta blocker dengan placebo dalam pengaruh tingkat mortalitas pada pasien pasca IMA (lampiran 12).

3.5.11 Kematian Mendadak antara Beta Blocker dengan Placebo

a. Uji Normalitas dan Homogenitas

Sebelum data dilakukan uji statistik, maka harus diketahui distribusi dan sebaran data. Untuk mengetahui distribusi dan sebaran data, maka harus dilakukan uji normalitas dan homogenitas. Uji normalitas dan homogenitas yang digunakan pada data ini adalah Uji *Saphiro Wilk* dan Uji *Levene*. Hasil dari uji normalitas dan homogenitas terdapat pada tabel 3.20 berikut di bawah (lampiran 13).

Tabel 3.20 Uji Normalitas dan homogenitas pada uji kematian mendadak antara beta blocker dengan placebo

Kelompok	Uji Normalitas	Uji Homogenitas
Beta Blocker	0,159	0,229
Placebo	0,409	

Dari hasil uji normalitas dan homogenitas diperoleh bahwa nilai signifikansi atau *p-value* lebih dari 0,05 ($p > 0,05$), maka distribusi data normal dan sebaran data homogen (lampiran 13), sehingga uji statistik yang tepat adalah Uji *Independent Sample T-test*.

b. Uji *Independent Sample T-test*

Uji yang digunakan pada data ini adalah Uji *Independent Sample T-test* karena distribusi data normal dan sebaran data homogen. Hasil dari Uji *Independent Sample T-test* adalah nilai nilai signifikansi sebesar 0,245 ($p>0,05$) (lampiran 13), maka hal ini menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan antara beta blocker dengan placebo dalam pengaruh tingkat kematian mendadak pada pasien pasca IMA.

3.5.12 Uji Reinfarction antara Beta Blocker dengan Placebo

a. Uji Normalitas dan Homogenitas

Uji normalitas dan homogenitas yang digunakan pada data ini adalah adalah Uji *Saphiro Wilk* dan Uji *Levene*. Hasil dari uji normalitas dan homogenitas terdapat pada tabel 3.21 berikut di bawah (lampiran 14). Dari hasil uji normalitas diperoleh bahwa nilai signifikansi atau *p-value* kurang dari 0,05 ($p<0,05$), maka distribusi data tidak normal. Hasil uji homogenitas diperoleh bahwa nilai signifikansi atau *p-value* lebih dari 0,05 ($p>0,05$), maka sebaran data homogen.

Tabel 3.21 Uji Normalitas dan homogenitas pada uji reinfarction mendadak antara beta blocker dengan placebo

Kelompok	Uji Normalitas	Uji Homogenitas
Beta Blocker	0,021	0,118
Placebo	0,359	

b. Uji *Mann Whitney*

Uji yang digunakan adalah Uji *Mann Whitney* karena distribusi data tidak normal dan sebaran data homogen. Hasil Uji *Mann Whitney* diperoleh bahwa nilai signifikansi atau *p-value* adalah sebesar 0,482 ($p > 0,05$) (lampiran 14). Hal ini menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan antara tingkat reinfarction kelompok beta blocker dengan placebo pada pasien pasca IMA.

3.6 Pembahasan

3.6.1 Pengaruh Penggunaan Beta Blocker pada Pasien Pasca Infark Miokard Akut (IMA)

Tatalaksana utama untuk infark miokard adalah meningkatkan aliran darah pada pembuluh darah coroner dan menurunkan kebutuhan oksigen pada jantung. Selain itu, tujuan yang lain dari tatalaksana penyakit infark miokard adalah untuk meningkatkan kelangsungan hidup, menurunkan resiko proses aterosklerosis, mencegah terjadinya nekrosis pada miokard dan remodeling ventrikel kiri, serta untuk meningkatkan kualitas hidup pasien⁴⁰. Pasien yang telah mengalami infark miokard maka memiliki resiko tinggi reinfarction atau recurrent ischemic⁴⁰. Beta blocker dapat digunakan sebagai tatalaksana jangka panjang pasien infark miokard karena beta blocker memiliki beberapa mekanisme yang dapat menurunkan mortalitas, morbiditas, kematian mendadak, dan reinfarction pada pasien infark miokard⁴⁰. Berikut adalah mekanisme beta blocker yang berperan dalam melindungi jantung dari iskemik :

1. Beta blocker dapat menurunkan konsumsi oksigen jantung melalui efek inotropic negatif, mengurangi denyut jantung (Heart Rate/HR), dan menurunkan tekanan darah⁴⁰.
2. Meningkatkan aliran darah arteri koroner supaya suplai oksigen ke jantung terpenuhi. Peningkatan aliran darah arteri coroner dengan cara mengurangi detak jantung dan meningkatkan aliran darah kolateral⁴⁰.
3. Mencegah kerusakan microvascular⁴⁰.
4. Melindungi sel otot jantung dari efek katekolamin⁴⁰.
5. Mengurangi ukuran infark melalui penurunan denyut jantung⁴¹.

Klasifikasi beta blocker ada 3 yaitu beta blocker yaitu beta blocker generasi 1 (non-selective beta blocker), beta blocker generasi 2 (cardioselectivity), dan beta blocker generasi 3 (vasodilator). Beta blocker generasi 1 dapat menurunkan tekanan darah, menurunkan denyut dan kontraktilitas jantung, serta mengurangi curah jantung (cardiac output)⁴². Beta blocker generasi 2 disebut cardioselective dan memiliki selektivitas terhadap reseptor β_1 dibandingkan β_2 ⁴². Beta blocker generasi 2 dapat menurunkan kecepatan dan kekuatan kontraktilitas jantung, menurunkan denyut jantung, menurunkan curah jantung, dan menurunkan tekanan darah melalui penurunan aktivasi sistem renin-angiotensin⁴². Beta blocker generasi 3 dapat menurunkan kontraktilitas dan denyut jantung, menurunkan cardiac output, menurunkan tekanan darah melalui penurunan aktivasi sistem renin-angiotensin, mengurangi resistensi pembuluh darah perifer sehingga kebutuhan oksigen menjadi berkurang⁴². Selain itu, beta blocker generasi 3 memiliki sifat angiogenik, antihipertrofik, antioksidan, antifibrotik, anti-apoptosis dan mengurangi resiko terjadinya remodeling jantung dan penurunan disfungsi

endotel jantung⁴². Beta blocker dapat memberi efek samping seperti bradikardia, AV blok, bronkokonstriksi, vasokonstriksi dan gangguan tidur, namun efek samping tersebut jarang disebabkan oleh beta blocker generasi 3, jadi beta blocker generasi 3 memiliki efek samping yang paling rendah dibandingkan generasi beta blocker lainnya⁴². Dengan demikian, beta blocker generasi 3 memiliki banyak manfaat dan efek sampingnya paling rendah, maka beta blocker generasi 3 yang sangat efektif untuk penderita jantung⁴². Selain itu, beta blocker generasi 2 memiliki efek samping lebih rendah dibandingkan beta blocker generasi 1 karena beta blocker generasi 1 sifatnya nonselective sehingga menimbulkan banyak efek samping pada sistem pernapasan seperti bronkokonstriksi²⁷. Oleh karena itu, pada peulisan literature review ini membahas beta blocker generasi 2 karena sifatnya cardioselctive dan beta blocker generasi 3 karena fungsinya vasodilator yang memiliki efek samping paling rendah dibandingkan dengan 2 generasi lainnya.

3.6.2 Pengaruh Penggunaan Beta Blocker Generasi 2 terhadap Mortalitas pada Pasien Pasca IMA

Pengaruh penggunaan beta blocker generasi 2 terhadap mortalitas pada pasien pasca IMA adalah beta blocker generasi 2 tidak menurunkan resiko mortalitas. Hal ini berdasarkan hasil analisis data yang menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan efektivitas antara beta blocker generasi 2 dengan placebo dalam menurunkan resiko mortalitas pada pasien pasca IMA. Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa beta blocker generasi 2 tidak dapat menurunkan resiko mortalitas pada pasien pasca IMA.

3.6.3 Pengaruh Penggunaan Beta Blocker Generasi 3 terhadap Mortalitas pada Pasien Pasca IMA

Berdasarkan teori beta blocker generasi 2 dapat menurunkan mortalitas melalui penurunan kontraktilitas, denyut jantung, tekanan darah sehingga kebutuhan oksigen pada jantung berkurang^{40,42}. Selain itu, beta blocker generasi 2 juga dapat meningkatkan aliran darah pada pamebuluh darah arteri koroner, sehingga dapat memberi suplai oksigen pada jantung^{40,42}. Namun, hasil dari studi literature review ini setelah dilakukan analisa data menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan antara beta blocker generasi 3 dengan placebo. Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa beta blocker generasi 3 tidak efektif dalam menurunkan resiko mortalitas pada pasien pasca IMA.

3.6.4 Pengaruh Penggunaan Beta Blocker Generasi 2 terhadap Kematian Mendadak pada Pasien Pasca IMA

Berdasarkan teori dan penelitian yang terdahulu menunjukkan bahwa Beta blocker generasi 2 dapat mencegah kematian mendadak dengan cara menghambat reseptor β_1 adrenergik sehingga menimbulkan efek inotropik dan kronotropik negative yang dapat mencegah terjadinya kematian mendadak^{18,19}. Selain itu, dari studi penelitian sebelumnya juga menunjukkan bahwa tingkat kematian mendadak pada pasien yang diberi beta blocker generasi 2 rendah. Namun, hal ini berbeda dengan hasil studi literatur review ini, berdasarkan data yang diperoleh lalu dilakukan analisa data, maka diperoleh bahwa tidak ada perbedaan signifikan antara beta blocker generasi 2 dan placebo. Dengan demikian, hal ini menunjukkan bahwa beta blocker generasi 2 tidak efektif mencegah kematian mendadak pada pasien pasca IMA.

3.6.5 Pengaruh Penggunaan Beta Blocker Generasi 3 terhadap Kematian Mendadak pada Pasien Pasca IMA

Berdasarkan hasil analisa data maka diperoleh bahwa tidak ada perbedaan signifikan antara beta blocker generasi 2 dan placebo. Hal ini menunjukkan bahwa tingkat kematian mendadak pada pasien yang diberi beta blocker generasi 3 dan tingkat kematian mendadak pada pasien yang tidak diberi beta blocker adalah sama. Dengan demikian, disimpulkan bahwa beta blocker generasi 3 tidak dapat mencegah kematian mendadak.

3.6.6 Pengaruh Penggunaan Beta Blocker Generasi 2 terhadap Reinfarction pada Pasien Pasca IMA

Beta blocker generasi 2 tidak dapat mencegah terjadinya reinfarction pada pasien pasca IMA. Hal ini dapat disimpulkan karena hasil analisa data menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan antara beta blocker generasi 2 dan placebo.

3.6.7 Pengaruh Penggunaan Beta Blocker Generasi 3 terhadap Reinfarction pada Pasien Pasca IMA

Menurut teori, Beta blocker generasi 3 dapat menurunkan resiko terjadinya reinfarction karena beta blocker dapat mencegah pelebaran area infark dengan cara menurunkan kontraktilitas dan denyut jantung, menurunkan tekanan darah, mengurangi resistensi pembuluh darah perifer. Selain itu, beta blocker generasi 3 dapat mencegah terjadinya remodeling pada jantung⁴². Namun, setelah dilakukan studi literatur review dan diperoleh data dari jurnal, kemudian dilakukan analisa data, didapatkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan antara beta blocker

generasi 3 dengan placebo. Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa beta blocker generasi 3 tidak efektif mencegah reinfarction pada pasien pasca IMA⁴³.

3.6.8 Pengaruh Penggunaan Beta Blocker terhadap Mortalitas pada Pasien Pasca IMA

Setelah dilakukan analisis data antara beta blocker (generasi 2 dan 3) dengan placebo, maka diperoleh bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan. Hal ini menunjukkan bahwa beta blocker tidak efektif mencegah mortalitas pada pasien pasca IMA. Berbeda dengan “ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation tahun 2017” yang memberi rekomendasi pemberian beta blocker dalam jangka panjang pada pasien pasca IMA karena dapat menurunkan resiko mortalitas atau kejadian kardiovaskular²⁰. Selain itu, hasil ini berbeda dengan studi Kim et al yang menunjukkan bahwa beta blocker dapat mencegah kematian pada pasien pasca IMA.

3.6.9 Pengaruh Penggunaan Beta Blocker terhadap Kematian Mendadak pada Pasien Pasca IMA

Berdasarkan teori sebelumnya diperoleh bahwa beta blocker dapat menurunkan resiko kematian mendadak pada pasien pasca IMA. Pada 5 studi penelitian yang digunakan dalam literatur review menunjukkan bahwa beta blocker dapat mencegah kematian mendadak. Namun, hasil dari analisis data literatur review ini berbeda dengan studi dan teori sebelumnya. Pada hasil literatur review ini didapatkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan antara beta blocker dengan placebo. Dengan demikian, maka beta blocker tidak efektif mencegah kematian mendadak pada pasien pasca IMA.

3.6.10 Pengaruh Penggunaan Beta Blocker terhadap Reinfarction pada Pasien Pasca IMA

Dari teori yang telah dipaparkan sebelumnya, diketahui bahwa beta blocker memiliki efek anti ischemic sehingga dapat mencegah reinfarction pada pasien pasca IMA. Namun, hasil dari analisis data pada literatur review ini diperoleh bahwa tidak ada perbedaan signifikan antara beta blocker dengan placebo. Hal ini dapat disimpulkan bahwa beta blocker tidak efektif mencegah reinfarction pada pasien pasca IMA. Berbeda dengan hasil nationwide cohort study kim et al yang menunjukkan bahwa beta blocker dapat menurunkan resiko reinfarction pada pasien yang telah dilakukan revaskularisasi saat mengalami serangan IMA atau pasien pasca IMA⁴³.

3.6.11 Perbedaan Efektivitas Beta Blocker Generasi 2 dan 3 pada pasien pasca IMA

a. Perbedaan Efektivitas terhadap Mortalitas

Perbedaan efektivitas antara beta blocker generasi 2 dan 3 dalam menurunkan resiko mortalitas adalah sama, hal ini karena pada hasil analisa data diperoleh bahwa tidak ada perbedaan efektivitas antara beta blocker generasi 2 dan 3. Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa beta blocker generasi 2 dan 3 memiliki efektivitas yang sama dalam menurunkan resiko mortalitas pada pasien pasca IMA.

b. Perbedaan Efektivitas terhadap Kematian Mendadak

Teori yang diperoleh dari jurnal sebelumnya tidak menunjukkan perbedaan efektivitas antara beta blocker generasi 2 dan 3, tetapi

menunjukkan bahwa efek samping beta blocker generasi 3 lebih rendah dibanding beta blocker generasi 2. Dari hasil analisis data diperoleh bahwa tidak ada perbedaan efektivitas antara beta blocker generasi 2 dan 3. Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa beta blocker generasi 2 dan 3 memiliki efektivitas yang sama dalam mencegah kematian mendadak pada pasien pasca IMA.

c. Perbedaan Efektivitas terhadap Reinfarction

Dari hasil analisa data diperoleh bahwa tidak ada perbedaan signifikan antara beta blocker generasi 2 dan 3. Hal ini dapat disimpulkan bahwa beta blocker generasi 2 dan 3 memiliki efektivitas yang sama dalam mencegah terjadinya reinfarction pada pasien pasca IMA.

3.6.11 Pengaruh Penggunaan Nitrat pada Pasien Pasca IMA

Obat anti ischemic untuk pasien infark miokard selain beta blocker adalah nitrat. Mekanisme nitrat adalah dilatasi vena yang menyebabkan pengurangan preload dan volume diastolik ventrikel kiri (*EDV/End Diastolic Volume*) sehingga dapat menurunkan konsumsi oksigen pada jantung. Contoh obat nitrat untuk pasien infark miokard adalah Isosorbide dinitrate (ISDN), Isosorbide 5 mononitrate, dan Nitrogliserin¹⁴. Beberapa hari setelah IMA area infark mengalami pelebaran dan dapat menyebabkan dilatasi dan rupture jantung. Tatalaksana jangka panjang seperti pemberian nitrat tidak dapat mengurangi deposisi kolagen pada area infark, tetapi dapat mengurangi preload dan afterload sehingga dapat mengurangi tingkat remodeling area infark⁴⁴. Berdasarkan “ESC Guidelines For the Management Of Acute Myocardial Infarction In Patients Presenting with ST-segment Elevation tahun 2017” penggunaan nitrat dalam

jangka panjang pada pasien pasca STEMI tidak memberi manfaat dan tidak direkomendasikan²⁰. Penggunaan nitrat direkomendasikan pada fase akut yang diberikan selama 48 jam pertama pada pasien STEMI dengan hipertensi, gagal jantung, infark pada ventrikel kanan, dan tidak mengalami hipotensi²⁰.

Pada tahun 1996 dari studi penelitian kanamasa et al menunjukkan bahwa tatalaksana jangka panjang dengan menggunakan nitrat pada pasien pasca IMA dapat meningkatkan kejadian kardiovaskular (*cardiac event*)⁴⁵. Studi tersebut menunjukkan bahwa tingkat kejadian kardiovaskular pada kelompok nitrat adalah 6,6% sedangkan pada kelompok tanpa nitrat adalah 3,1%. Pada studi nakamura et al juga menunjukkan bahwa ISDN dapat meningkatkan mortalitas pada kejadian koroner akut⁴⁵. Pada studi fitzgerald et al menunjukkan bahwa nitrat dapat menurunkan mortalitas pada pasien pasca IMA dengan follow up 6 bulan⁴⁶. Pada studi kojima et al menunjukkan bahwa pemberian nitrat pada pasien pasca IMA memberi dampak yang sedikit namun tidak menyebabkan kondisi klinis memburuk. Terapi nitrat efektif pada pasien pasca IMA dengan gagal jantung, nitrat tidak disarankan pada pasien pasca IMA tanpa gagal jantung⁴⁷.

3.6.12 Kombinasi Beta Blocker dengan Obat Jantung

Pasien yang telah bertahan hidup dari infark miokard akut atau pasca IMA memiliki resiko mengalami reinfarction dan kematian mendadak. Oleh karena itu, diperlukan prevensi sekunder untuk mencegah mortalitas, morbiditas, kematian mendadak, dan reinfarction. Berdasarkan rekomendasi WHO, National Institute for Health and Care Excellence (NICE), the European Society of Cardiology (ECS), the American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA), dan American Heart Association/American Stroke Association

(AHA/ASA) pasien penyakit jantung koroner salah satunya seperti infark miokard dapat diberi tatalaksana kombinasi obat yang terdiri dari beta blocker, *angiotensin-converting enzyme inhibitors* (ACEI)/*angiotensin receptor blockers* (ARB), *lipid-lowering drugs* (statin), dan antiplatelet⁴⁸. Kombinasi beta blocker dengan ACE-I/ARB, antiplatelet, dan statin dapat mencegah mortalitas dan morbiditas pada pasien pasca IMA⁴⁸. Hal ini berdasarkan hasil studi penelitian terdahulu. Berdasarkan hasil studi systematic review Tian et al menunjukkan bahwa kombinasi 4 obat tersebut dapat menurunkan resiko mortalitas sebesar 40% dan menurunkan resiko kejadian kardiovaskular sebesar 25-30%⁴⁸. Pada studi Kopel et al kombinasi beta blocker dengan ACE-I/ARB, antiplatelet, dan statin dapat menurunkan kelas Killip, menurunkan resiko mortalitas, dan meningkatkan kelangsungan hidup pada pasien pasca IMA selama follow up 1 tahun⁴⁹. Pada studi Lee et al kombinasi 4 obat (beta blocker, ACE-I/ARB, antiplatelet, dan statin) selama follow up 6 bulan dapat menurunkan resiko mortalitas sebesar 68%⁵⁰, sedangkan pada studi Zeymer et al menunjukkan bahwa kombinasi obat 4 tersebut dalam follow up 1 tahun dapat menurunkan resiko mortalitas pada pasien pasca IMA dengan tingkat mortalitas sebesar 4,9%⁵¹. Selain itu, pada studi Kirchmayer et al diperoleh data bahwa penggunaan kombinasi beta blocker dengan ACE-I/ARB, antiplatelet, dan statin dapat mengurangi resiko mortalitas sebesar 65% dan mengurangi resiko reinfarction sebesar 80% pada pasien pasca IMA⁵², sedangkan pada studi Evan et al menunjukkan bahwa kombinasi 4 obat tersebut dapat menurunkan resiko recurrent ischemic pada pasien pasca IMA atau yang memiliki riwayat IMA⁵³.

Kombinasi beta blocker dengan nitrat memiliki beberapa efek yaitu menurunkan denyut jantung dan kontraktilitas jantung, mengurangi preload dan afterload, menurunkan konsumsi oksigen pada jantung, dan menurunkan curah jantung (*CO/Cardiac Output*)⁵⁴. Kombinasi beta blocker dengan nitrat dapat mengurangi efek samping tiap obat karena dosis obat yang dikurangi. Dengan adanya penambahan beta blocker maka dapat mengurangi efek samping nitrat seperti sakit kepala dan jantung berdebar⁵⁴. Selain itu, kombinasi obat ini juga mengurangi efek samping beta blocker terutama yang non selektif seperti insomnia, impotensi, dan ekstremitas dingin. Namun, penggunaan kombinasi beta blocker dan nitrat dapat menyebabkan hipotensi⁵⁴. Untuk efek kombinasi beta blocker dengan nitrat dalam menurunkan resiko mortalitas, kematian mendadak, dan reinfarction belum diketahui karena tidak ada studi penelitian terdahulu yang menunjukkan tingkat mortalitas, kematian mendadak, dan reinfarction pada pasien pasca IMA yang diberi kombinasi nitrat dan beta blocker.

Penggunaan beta blocker generasi 2 dan 3 tidak efektif menurunkan resiko mortalitas, kematian mendadak, dan reinfarction pada pasien pasca IMA. Namun, apabila beta blocker dikombinasikan dengan ACE-I/ARB, antiplatelet, dan statin maka dapat menurunkan resiko kematian pada pasien pasca IMA. Oleh karena itu, penggunaan beta blocker tidak memberi manfaat pada pasien IMA jika sebagai monotherapy, sehingga tidak disarankan pemberian beta blocker sebagai monotherapy pada pasien pasca IMA.

3.7 Kelemahan Penelitian

Berdasarkan studi literatur review ini maka ditemukan beberapa kelemahan dalam studi literature review ini. Adapun kekurangan dan kelemahan dalam studi literature review adalah sebagai berikut :

1. Jumlah studi yang digunakan dalam literature review ini sedikit yaitu hanya 12 studi penelitian. Hal ini menyebabkan data dalam skripsi ini menjadi kurang cukup untuk dilakukan analisa terkait pengaruh penggunaan beta blocker generasi 2 dan 3 pada pasien pasca IMA.
2. Jumlah studi yang membahas tingkat mortalitas pada penggunaan beta blocker generasi 2 adalah 5 studi penelitian. Selain itu, jumlah studi yang membahas tingkat kematian mendadak dan reinfarction pada penggunaan beta blocker generasi 2 terlalu sedikit yaitu hanya 2 studi penelitian.
3. Jenis beta blocker generasi 2 yang dibahas pada tingkat mortlitas adalah metoprolol (2 studi), acebutolol (2 studi), dan esmolol (1 studi).
4. Jenis beta blocker generasi 2 yang dibahas pada tingkat kematian mendadak adalah hanya metoprolol, sehingga tidak mengetahui pengaruh jenis beta blocker generasi 2 lainnya.
5. Jenis beta blocker generasi 2 yang dibahas pada tingkat mortlitas adalah metoprolol dan esmolol dengan masing-masing 1 studi penelitian, sehingga data kurang cukup untuk dianalisa.
6. Jumlah studi yang membahas tingkat mortalitas pada penggunaan beta blocker generasi 3 adalah 7 studi penelitian. Selain itu, jumlah studi yang membahas tingkat kematian mendadak dan reinfarction pada penggunaan beta blocker generasi 2 terlalu sedikit yaitu hanya 2 studi penelitian

7. Jenis beta blocker generasi 3 yang dibahas pada tingkat kematian mendadak adalah carvedilol, sehingga tidak mengetahui tingkat kematian mendadak pada bucindolol.
8. Durasi follow up setiap studi penelitian berbeda-beda sehingga tidak dapat mengetahui pengaruh tingkat mortalitas, kematian mendadak, dan reinfarction berdasarkan lamanya follow up pasien pasca IMA.

3.8 Kajian Integrasi Islam

Semua penyakit yang dialami manusia pasti ada obatnya, maka penyakit infark miokard dapat dapat diobati. Hal ini dijelaskan dalam banyak hadist bahwa Allah SWT telah menurunkan obat untuk setiap penyakit. Rasulullah Shallallahu ‘Alaihi wa Sallam bersabda:

مَا أُنْزِلَ اللَّهُ دَاءٌ إِلَّا أُنْزِلَ لَهُ شِفَاءٌ

“Tidaklah Allah menurunkan penyakit kecuali Dia juga menurunkan penawarnya.” (HR Bukhari).

Hadist diatas menjelaskan bahwa semua penyakit yang ada di tubuh manusia, baik penyakit hati, penyakit jiwa, maupun penyakit fisik atau anggota tubuh pasti ada pengobatannya karena Allah tidak menurunkan penyakit kecuali dia menurunkan obatnya.

Hal ini juga dijelaskan pada Hadist Riwayat Tirmidzi, Ibnu majah dan hakim yang isinya sebagai berikut :

كُنْتُ عِنْدَ النَّبِيِّ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ، وَجَاءَتِ الْأَعْرَابُ، فَقَالَ: يَا رَسُولَ اللَّهِ، أَتَنْدَاوِي؟ فَقَالَ:

نَعَمْ يَا عِبَادَ اللَّهِ، تَدَاوَوْا، فَإِنَّ اللَّهَ عَزَّ وَجَلَّ لَمْ يَضَعْ دَاءً إِلَّا وَضَعَ لَهُ شِفَاءً غَيْرَ دَاءٍ وَاحِدٍ

قَالُوا: مَا هُوَ؟ قَالَ: الْهَرَمُ

“Aku pernah berada di samping Rasulullah, lalu datanglah serombongan Arab Badui. Mereka bertanya, 'Wahai Rasulullah, bolehkah kami berobat?' Beliau menjawab, 'Iya, wahai para hamba Allah, berobatlah. Sebab, Allah tidaklah meletakkan sebuah penyakit melainkan meletakkan pula obatnya, kecuali satu penyakit.' Mereka bertanya, 'penyakit apa itu?' beliau menjawab, 'penyakit tua.'” (HR Ahmad).

Hadist ini menjelaskan bahwa Allah memerintahkan hamba-Nya untuk berobat karena semua penyakit ada obatnya.

Selain 2 hadist di atas, terdapat 1 hadist juga menjelaskan bahwa setiap penyakit ada obatnya. Disebutkan dalam hadist riwayat muslim, Rasulullah SAW bersabda :

لِكُلِّ دَاءٍ دَوَاءٌ فَإِذَا أُصِيبَ دَوَاءُ الدَّاءِ بَرَأَ بِإِذْنِ اللَّهِ عَزَّ وَجَلَّ

“Setiap penyakit ada obatnya. Apabila obat tersebut sesuai penyakitnya, maka ia akan sembuh dengan izin Allah Azza wa Jalla.” (HR. Muslim)

Penjelasan dari hadist ini adalah penyakit yang dialami manusia akan sembuh jika berobat sesuai dengan penyakitnya, hal ini menunjukkan bahwa setiap penyakit ada obatnya.

Dengan demikian, berdasarkan ketiga hadist diatas dapat disimpulkan bahwa semua penyakit yang diderita manusia memiliki obat untuk mencegah, menyembuhkan penyakit, dan meringankan penyakit tersebut atau meningkatkan prognosis pada pasien. Hal ini sesuai dengan penyakit infark miokard, infark miokard adalah penyakit jantung yang dapat mengancam nyawa pasien, namun terdapat pengobatan untuk mencegah terjadinya mortalitas, kematian mendadak, dan reinfarction, serta meningkatkan kelangsungan hidup pasien yaitu dengan

melakukan pengobatan jangka panjang menggunakan beta blocker pada pasien pasca IMA.

BAB IV

KESIMPULAN DAN SARAN

4.1 Kesimpulan

Dari hasil studi literature review penggunaan beta blocker generasi 2 dan 3 pada pasien pasca infark miokard akut (IMA), dapat ditarik kesimpulan sebagai berikut :

1. Beta blocker generasi 2 dan 3 tidak efektif dalam menurunkan resiko mortalitas pada pasien pasca IMA
2. Beta blocker generasi 2 dan 3 tidak efektif dalam resiko kematian mendadak pada pasien pasca IMA
3. Beta blocker generasi 2 dan 3 tidak efektif dalam mencegah terjadinya reinfarction pada pasien pasca IMA
4. Tidak ada perbedaan efektivitas antara beta blocker generasi 2 dan 3 dalam pengaruh tingkat mortalitas, kematian mendadak, dan reinfarction pada pasien pasca IMA. Dengan demikian, disimpulkan bahwa beta blocker generasi 2 dan 3 memiliki efektivitas yang sama dalam menurunkan resiko mortalitas, kematian mendadak, dan reinfarction pada pasien pasca IMA.

4.2 Saran

Saran yang data diberikan terkait penulisan literature review di masa mendatang dalah sebagai berikut :

1. Pada saat melakukan tracking jurnal harus dibaca dengan cermat dan teliti supaya pada saat dilakukan sintesis data tidak ada jurnal yang tidak memuat kriteria inklusi.

2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah dan jenis obat setiap generasi lebih banyak dibandingkan pada studi literature review ini
3. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan membentuk sub-kelompok beta blocker dengan jumlah follow up sama kemudian dilakukan analisa Untuk mengetahui perbedaan efektivitas antara jenis obat beta blocker yang satu dengan obat beta blocker lainnya
4. Penggunaan beta blocker tidak direkomendasikan sebagai monotherapy pada pasien pasca IMA karena tidak efektif mencegah mortalitas, kematian mendadak, dan reinfarction
5. Perlu dilakukan penelitian mengenai pengembangan beta blocker generasi 4 yang aman dikonsumsi untuk pasien pasca IMA dengan efek samping yang lebih rendah dibanding jenis beta bloker sebelumnya dan halal untuk dikonsumsi

Daftar Pustaka

1. Hall JE, Guyton AC. Guyton and Hall textbook of medical physiology. 12th ed. Philadelphia, Pa: Saunders/Elsevier; 2011. 1091 p.
2. Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, Baniyas MY, Al Suwaidi SKBM, AlKatheeri R, et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus* [Internet]. 2020 Jul 23 [cited 2020 Nov 4]; Available from: <https://www.cureus.com/articles/36728-global-epidemiology-of-ischemic-heart-disease-results-from-the-global-burden-of-disease-study>
3. Cardiovascular diseases [Internet]. [cited 2020 Nov 4]. Available from: <https://www.who.int/westernpacific/health-topics/cardiovascular-diseases>
4. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian RI tahun 2018. Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar 2018 [Internet]. [cited 2020 Nov 4]. Available from: <https://www.kemkes.go.id/resources/download/info-terkini/hasil-risikesdas-2018.pdf>
5. Maas AHEM, Y.E.A. Appelman. Gender differences in coronary heart disease. *Netherlands Heart Journal*. 2010 Dec;18(12):598–603.
6. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian RI tahun 2013. Riset Kesehatan Dasar 2013 [Internet]. Available from: <https://www.litbang.kemkes.go.id/laporan-riset-kesehatan-dasar-risikesdas/>
7. Rodgers JL, Jones J, Bolleddu SI, Vanthenapalli S, Rodgers LE, Shah K, et al. Cardiovascular Risks Associated with Gender and Aging. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2019 Apr 27;6(2):19.
8. Tibaut M, Mekis D, Petrovic D. Pathophysiology of Myocardial Infarction and Acute Management Strategies. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2017 Feb 21;14(3):150–9.
9. Amarowicz R. Natural phenolic compounds protect LDL against oxidation. *Eur J Lipid Sci Technol*. 2016;118(5):677–9.
10. DeGraba TJ. Immunogenetic Susceptibility of Atherosclerotic Stroke: Implications on Current and Future Treatment of Vascular Inflammation. *Stroke*. 2004 Sep 16;35(11_suppl_1):2712–9.
11. Mythili S, Malathi N. Diagnostic markers of acute myocardial infarction. *Biomed Rep*. 2015 Nov;3(6):743–8.
12. Perez de la Hoz RA, School of Medicine, Buenos Aires University, Buenos Aires, Argentina, Swieszkowski SP, School of Medicine, Buenos Aires University, Buenos Aires, Argentina, Cintora FM, School of Medicine, Buenos Aires University, Buenos Aires, Argentina, et al. Neuroendocrine System Regulatory Mechanisms: Acute Coronary Syndrome and Stress Hyperglycaemia. *Eur Cardiol Rev*. 2018;13(1):29.
13. Bonow RO, Braunwald E, Libby P, Mann DL, Tomaselli GF, Zipes DP. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 2019.
14. Arifa Juzar D, Siska Suridanda Danny, Irmalita. *Pedoman Tata Laksana Sindrom Koroner akut*. 4th ed. PERKI;
15. Harjai KJ, Stone GW, Boura J, Grines L, Garcia E, Brodie B, et al. Effects of prior beta-blocker therapy on clinical outcomes after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2003 Mar;91(6):655–60.
16. Mansoor AH, Kaul U. beta-blockers in cardiovascular Medicine. 2009;57:6.
17. Čižmáriková R, Habala L, Valentová J, Markuliak M. Survey of Pharmacological Activity and Pharmacokinetics of Selected β -Adrenergic Blockers in Regard to Their Stereochemistry. *Appl Sci*. 2019 Feb 13;9(4):625.
18. Gorre F, Vandekerckhove H. Beta-blockers: focus on mechanism of action Which beta-blocker, when and why? *Acta Cardiol*. 2010 Oct;65(5):565–70.
19. Kumar A, Joshi A, Starling SK. β -Blockers: A systematic review. 2011;17.

20. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2018 Jan 7;39(2):119–77.
21. Sholicha A. PROFIL PEMBERIAN BETA-BLOCKER TERHADAP CARDIOVASCULAR EVENT PADA PASIEN JANTUNG KORONER. 2015;17.
22. Kezerashvili A, Marzo K, Leon JD. Beta Blocker Use After Acute Myocardial Infarction in the Patient with Normal Systolic Function: When is it “Ok” to Discontinue? :8.
23. Park JJ, Kim S, Kang S, Yoon C, Cho Y, Youn T, et al. Effect of β -Blockers Beyond 3 Years After Acute Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2018 Mar 6 [cited 2020 Oct 16];7(5). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.117.007567>
24. Bui A, Waks J. Risk Stratification of Sudden Cardiac Death After Acute Myocardial Infarction. *J Innov Card Rhythm Manag*. 2018 Jan 28;9(2):3035–49.
25. Ahumada M, Cabadés A, Valencia J, Cebrián J, Payá E, Morillas P, et al. Reinfarction as a Complication of Acute Myocardial Infarction. PRIMVAC Registry Data. *Rev Esp Cardiol Engl Ed*. 2005 Jan;58(1):13–9.
26. Stone SG, Serrao GW, Mehran R, Tomey MI, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al. Incidence, Predictors, and Implications of Reinfarction After Primary Percutaneous Coronary Intervention in ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction: The Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction Trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014 Aug;7(4):543–51.
27. do Vale GT, Ceron CS, Gonzaga NA, Simplicio JA, Padovan JC. Three Generations of β -blockers: History, Class Differences and Clinical Applicability. *Curr Hypertens Rev*. 2019 Jan 29;15(1):22–31.
28. Jánosi A, Ghali JK, Herlitz J, Czuriga I, Klibaner M, Wikstrand J, et al. Metoprolol CR/XL in postmyocardial infarction patients with chronic heart failure: experiences from MERIT-HF. *Am Heart J*. 2003 Oct;146(4):721–8.
29. Olsson G, Rehnqvist N, Sjögren A, Erhardt L, Lundman T. Long-term treatment with metoprolol after myocardial infarction: Effect on 3 year mortality and morbidity. *J Am Coll Cardiol*. 1985 Jun;5(6):1428–37.
30. Boissel J-P, Leizorovicz A, Picolet H, Ducruet T, The APSI Investigators. Efficacy of acebutolol after acute myocardial infarction (the APSI trial). *Am J Cardiol*. 1990 Sep;66(9):C24–31.
31. Mitchell RG, Stoddard MF, Ben-Yehuda O, Aggarwal KB, Allenby KS, Trillo RA, et al. Esmolol in acute ischemic syndromes. *Am Heart J*. 2002 Nov;144(5):E9.
32. Cucherat M, Boissel J-P, Leizorovicz A. Persistent Reduction of Mortality for Five Years After One Year of Acebutolol Treatment Initiated During Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 1997 Mar;79(5):587–9.
33. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *The Lancet*. 2001 May;357(9266):1385–90.
34. Torp-Pedersen C, Køber L, Ball S, Hall A, Brendorp B, Ottesen MM, et al. The incomplete Bucindolol Evaluation in Acute myocardial infarction Trial (BEAT). *Eur J Heart Fail*. 2002 Aug;4(4):495–9.
35. Fonarow GC, Lukas MA, Robertson M, Colucci WS, Dargie HJ. Effects of carvedilol early after myocardial infarction: Analysis of the first 30 days in Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN). *Am Heart J*. 2007 Oct;154(4):637–44.
36. Watanabe H, Ozasa N, Morimoto T, Shiomi H, Bingyuan B, Suwa S, et al. Long-term use of carvedilol in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. Andò G, editor. *PLOS ONE*. 2018 Aug 28;13(8):e0199347.

37. McMurray J, Køber L, Robertson M, Dargie H, Colucci W, Lopez-Sendon J, et al. Antiarrhythmic effect of carvedilol after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Feb;45(4):525–30.
38. Basu S, Senior R, Raval U, van der Does R, Bruckner T, Lahiri A. Beneficial Effects of Intravenous and Oral Carvedilol Treatment in Acute Myocardial Infarction: A Placebo-Controlled, Randomized Trial. *Circulation*. 1997 Jul;96(1):183–91.
39. Colucci WS. Landmark study: the Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction Study (CAPRICORN). *Am J Cardiol*. 2004 May;93(9):13–6.
40. G E B. β -Blockers in coronary artery disease management. 2010. 14(4):231–5.
41. HOMENTA RAMPENGAN, S, Tri Tjahyono C. PERAN TERKINI BETA-BLOKER PADA PENGOBATAN KARDIOVASKULAR. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2014.
42. Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. :75.
43. Kim J, Kang D, Park H, Kang M, Park TK, Lee JM, et al. Long-term b-blocker therapy and clinical outcomes after acute myocardial infarction in patients without heart failure: nationwide cohort study. :9.
44. Jugdutt BI. Role of Nitrates After Acute Myocardial Infarction. *The American Journal of Cardiology*. Septembr;70(24).
45. Kanamasa K, Hayashi T, Takenaka T, Kimura A, Ikeda A, Ishikawa K. Continuous long-term dosing with oral slow-release isosorbide dinitrate does not reduce incidence of cardiac events in patients with healed myocardial infarction. *Clin Cardiol*. 2001 Sep;24(9):608–14.
46. Fitzgerald LJ, Bennett ED. The effects of oral isosorbide 5-mononitrate on mortality following acute myocardial infarction: A multicentre study*. *Eur Heart J*. 1990 Feb;11(2):120–6.
47. Kojima S, Matsui K, Sakamoto T, Ishihara M, Kimura K, Miyazaki S, et al. Long-Term Nitrate Therapy After Acute Myocardial Infarction Does not Improve or Aggravate Prognosis. *Circ J*. 2007;71(3):301–7.
48. Ma T-T, Wong ICK, Man KKC, Chen Y, Crake T, Ozkor MA, et al. Effect of evidence-based therapy for secondary prevention of cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. Aalto-Setälä K, editor. *PLOS ONE*. 2019 Jan 18;14(1):e0210988.
49. Kopel E, Klempfner R, Goldenberg I, Schwammenthal E. Estimating Mortality in Survivors of the Acute Coronary Syndrome by the 4-Drug Score. *Cardiology*. 2014;127(2):83–9.
50. Lee JH, Yang DH, Park HS, Cho Y, Jeong MH, Kim YJ, et al. Suboptimal use of evidence-based medical therapy in patients with acute myocardial infarction from the Korea Acute Myocardial Infarction Registry: Prescription rate, predictors, and prognostic value. *Am Heart J*. 2010 Jun;159(6):1012–9.
51. Zeymer U, Jünger C, Zahn R, Bauer T, Bestehorn K, Senges J, et al. Effects of a secondary prevention combination therapy with an aspirin, an ACE inhibitor and a statin on 1-year mortality of patients with acute myocardial infarction treated with a beta-blocker. Support for a polypill approach. *Curr Med Res Opin*. 2011 Aug 1;27(8):1563–70.
52. Kirchmayer U, Di Martino M, Agabiti N, Bauleo L, Fusco D, Belleudi V, et al. Effect of evidence-based drug therapy on long-term outcomes in patients discharged after myocardial infarction: a nested case-control study in Italy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013 Jun;22(6):649–57.

53. van der Elst ME, Bouvy ML, de Blaey CJ, de Boer A. Effect of drug combinations on admission for recurrent myocardial infarction. *Heart*. 2007 Oct 1;93(10):1226–30.
54. Lichtlen PR. The combination of antianginal drugs: Effects and indications. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1988 May;2(1):47–60.

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Data Mentah dari Hasil Penelitian yang Menggunakan Beta Blocker Generasi 2

1. Metoprolol CR/XL in postmyocardial infarction patients with chronic heart failure: Experiences from MERIT-HF

Table III. Number of clinical events for cause-specific mortality and combined end points for all post-MI patients and for post-MI patients with severe heart failure (NYHA class III/IV and ejection fraction <0.25)

End point	All post-MI patients				Patients with severe heart failure (NYHA III/IV and EF <0.25)			
	Placebo (n = 976)	Metoprolol CR/XL (n = 950)	Risk reduction (95% CI)	P	Placebo (n = 195)	Metoprolol CR/XL (n = 189)	Risk reduction (95% CI)	P
Cause-specific mortality								
Total	122	74	40 (20-55)	.0004	44	24	47 (13-68)	.011
Cardiovascular (CV)	115	64	45 (25-60)	.0001	43	21	52 (20-72)	.004
Sudden death	75	38	50 (26-66)	.0004	24	11	55 (8-78)	.024
Worsening heart failure	33	17	49 (9-72)	.021	17	7	60 (4-83)	.034
Combined end points								
All-cause mortality/all-cause hospitalization*	400	350	14 (0-25)	.0003	105	82	23 (-2-43)	.07
All-cause mortality/CV hosp*	326	258	22 (9-34)	.0022	93	60	41 (19-57)	.0012
All-cause mortality/hosp due to worsening heart failure*	220	161	31 (16-44)	<.0001	77	44	47 (23-63)	.0008
Cardiac death/nonfatal acute MI*	132	74	45 (26-58)	<.0001	46	22	53 (22-72)	.003

EF, Ejection fraction; hosp, hospitalization.

*Only the first end point that occurred in each patient was counted.

2. Long-Term Treatment With Metoprolol After Myocardial Infarction: Effect on 3 Year Mortality and Morbidity

Table 5. Number of Deaths During the Follow-up Period

	Total Deaths		Cardiac Deaths	
	Placebo (n = 147 [%])	Metoprolol (n = 154 [%])	Placebo (n = 147 [%])	Metoprolol (n = 154 [%])
<65 years	19(17.6)	14(13.2)	17(15.7)	13(12.3)
≥65 years	12(30.8)	11(22.9)	12(30.8)	7(14.6)
Noncomplex PVCs	19(19.2)	15(15.6)	18(18.2)	11(11.5)
Complex PVCs	12(25.0)	10(17.2)	11(22.9)	9(15.5)
Small infarct	11(12.1)	17(17.3)	11(12.1)	13(13.3)
Large infarct	20(35.7)	8†(14.3†)	18(32.1)	7*(12.5*)
Patients receiving drug	24(21.4)	18(15.4)	22(19.6)	15(12.8)
Patients withdrawn from treatment	7(20.0)	7(18.4)	7(20.0)	5(13.2)
Total	31(21.1)	25(16.2)	29(19.7)	20(13.0)

*p < 0.05; †p < 0.01. Abbreviations as in Table 3.

3. Esmolol in acute ischemic syndromes

Table II. Summary of study end points

	Esmolol (n = 55)	Standard (n = 52)	P
In-hospital end points (%)			
Death	2 (3.64)	1 (1.92)	1.000
Nonfatal reinfarction	4 (7.27)	2 (3.85)	.679
Recurrent ischemia	7 (12.73)	6 (11.54)	1.000
Nonfatal cardiac arrest	0 (0.00)	0 (0.00)	N/A
Nonfatal V Tach or fibrillation	1 (1.82)	2 (3.85)	.611
Silent myocardial ischemic episode	8 (14.81)	7 (13.46)	1.000
Composite end points	17 (30.91)	14 (26.92)	.676
6-week end point (post index hospitalization) (%)	n = 55	n = 53	
Death	0 (0.00)	0 (0.00)	N/A
Myocardial infarction	0 (0.00)	0 (0.00)	N/A
Cardiac rehospitalization	8 (14.55)	5 (9.43)	.394
Anginal status	n = 42	n = 39	.828
Class I	34 (80.95)	34 (87.18)	
Class II	4 (9.52)	2 (5.13)	
Class III	2 (4.76)	2 (5.13)	
Class IV	2 (4.76)	1 (2.56)	
CHF status	n = 42	n = 38	.024
Class I	22 (52.38)	29 (76.32)	
Class II	11 (26.19)	3 (7.89)	
Class III	5 (11.90)	6 (15.79)	
Class IV	4 (9.52)	0 (0.00)	

Lampiran 2. Data Mentah dari Hasil Penelitian yang Menggunakan Beta Blocker Generasi 3

1. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial

	Carvedilol group (n=975)	Placebo group (n=984)	Hazard ratio (95% CI)	p
Primary endpoints				
All-cause mortality	116 (12%)	151 (15%)	0.77 (0.60–0.98)	0.031
All-cause mortality or cardiovascular-cause hospital admission	340 (35%)	367 (37%)	0.92 (0.80–1.07)	0.296
Secondary endpoints				
Sudden death	51 (5%)	69 (7%)	0.74 (0.51–1.06)	0.098
Hospital admission for heart failure	118 (12%)	138 (14%)	0.86 (0.67–1.09)	0.215
Other endpoints				
Cardiovascular-cause mortality	104 (11%)	139 (14%)	0.75 (0.58–0.96)	0.024
Death due to heart failure	18 (2%)	30 (3%)	0.60 (0.33–1.07)	0.083
Non-fatal myocardial infarction	34 (3%)	57 (6%)	0.59 (0.39–0.90)	0.014
All-cause mortality or non-fatal myocardial infarction	139 (14%)	192 (20%)	0.71 (0.57–0.89)	0.002

Table 2: Primary, secondary, and other endpoints

2. The incomplete Bucindolol Evaluation in Acute myocardial infarction Trial (BEAT)

Table 2
Effects of treatment

Parameter	Bucindolol	Placebo	P	Hazard ratio for bucindolol (95% confidence limits)
Death, <i>n</i>	27	30	0.6	0.88 (0.5–1.5)
Progression of heart failure, <i>n</i>	9	4	0.16	2.4 (0.7–7.7)
Reinfarction, <i>n</i>	5	17	0.01	0.3 (0.1–0.7)
Last systolic blood pressure, mmHg	123 ± 21	128 ± 23		
Change in systolic blood pressure, mmHg	1.8 ± 20	5.4 ± 21	<0.001	
Last diastolic blood pressure, mmHg	73 ± 11	75 ± 12		
Change in diastolic blood pressure, mmHg	0.7 ± 11	2.2 ± 12	<0.001	
Last pulse, beats/min	70 ± 12	75 ± 13		
Change in pulse, mmHg	–5.9 ± 14	–0.5 ± 14	<0.001	

3. Effects of carvedilol early after myocardial infarction: Analysis of the first 30 days in Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN)

Table II. Effect of carvedilol on outcomes in all patients and higher Killip class patients in the first 30 days of CAPRICORN

	Placebo		Carvedilol		HR (95% CI)	Log-rank P value
	Total number	Number (%) with event	Total number	Number (%) with event		
All patients						
All-cause mortality, nonfatal MI, or cardiac arrest	984	53 (5.4)	975	31 (3.2)	0.58 (0.38–0.91)	.0162
All-cause mortality or nonfatal MI	984	51 (5.2)	975	29 (3.0)	0.57 (0.36–0.90)	.0138
Fatal or nonfatal MI	984	23 (2.3)	975	13 (1.3)	0.57 (0.29–1.12)	.0959
Nonfatal MI	984	21 (2.1)	975	11 (1.1)	0.52 (0.25–1.09)	.0770
Cardiac arrest	984	7 (0.7)	975	5 (0.5)	0.72 (0.23–2.25)	.5653
Overall mortality	984	33 (3.4)	975	19 (1.9)	0.58 (0.33–1.02)	.0537
Killip class II, III, and IV						
All-cause mortality, nonfatal MI, or cardiac arrest	342	26 (7.6)	322	16 (5.0)	0.64 (0.35–1.20)	.1638
All-cause mortality or nonfatal MI	342	26 (7.6)	322	15 (4.7)	0.60 (0.32–1.14)	.1144
Fatal or nonfatal MI	342	10 (2.9)	322	5 (1.6)	0.52 (0.18–1.53)	.2294
Nonfatal MI	342	9 (2.6)	322	3 (0.9)	0.35 (0.09–1.29)	.0983
Cardiac arrest	342	4 (1.2)	322	1 (0.3)	0.26 (0.03–2.35)	.1987
Overall mortality	342	20 (5.8)	322	12 (3.7)	0.63 (0.31–1.29)	.2044

4. Long-term use of carvedilol in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention

Table 2. Clinical outcomes.

	Carvedilol group	No beta-blocker group	HR(95%CI)	P value
	N of patients with events (Cumulative 3-year incidence)	N of patients with events (Cumulative 3-year incidence)		
	N = 394	N = 400		
Primary endpoint				
Death/MI/HF/ACS	33(6.8%)	45(7.9%)	0.75(0.47–1.16)	0.20
Secondary endpoint				
All-cause death	20(3.6%)	24(3.8%)	0.86(0.47–1.55)	0.61
Cardiac death	6(1.1%)	5(1.4%)	1.22(0.37–4.23)	0.74
Non-cardiac death	14(2.5%)	19(2.4%)	0.76(0.37–1.51)	0.44
Myocardial infarction	7(2.0%)	10(1.9%)	0.71(0.26–1.84)	0.48
Hospitalization for HF	5(1.1%)	10(1.7%)	0.51(0.16–1.46)	0.21
Hospitalization for ACS	8(2.5%)	14(2.2%)	0.58(0.23–1.35)	0.21
Stroke	17(4.0%)	11(2.1%)	1.59(0.75–3.50)	0.22
Vasospastic angina	2(0.6%)	1(0.3%)	2.03(0.19–43.6)	0.55
Major bleeding	14(2.9%)	7(1.6%)	2.07(0.86–5.46)	0.11
Definite stent thrombosis	3(0.8%)	4(0.8%)	0.76(0.15–3.45)	0.72
Target lesion revascularization	44(11.3%)	37(9.1%)	1.22(0.79–1.90)	0.36
Any coronary revascularization	78(20.3%)	75(17.7%)	1.08(0.78–1.48)	0.65
Cardiac death/MI/HF/ACS	19(4.3%)	28(5.8%)	0.69(0.38–1.22)	0.20
Cardiovascular death/MI/stroke	27(6.8%)	26(5.3%)	1.06(0.62–1.83)	0.82
Death/MI/HF/Stroke/ACS/HF/Any coronary revascularization	108(27.0%)	111(23.0%)	1.09(0.83–1.42)	0.54

Number of patients with event was counted through the entire follow-up period, while the cumulative incidence was indicated at 3-year.
HR = hazard ratio; CI = confidence interval; MI = myocardial infarction; ACS = acute coronary syndrome; HF = heart failure.

5. Antiarrhythmic Effect of Carvedilol After Acute Myocardial Infarction Results of the Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) Trial

Table 3. Arrhythmia and Mode of Death

	Placebo (No Arrhythmia n = 867, Arrhythmia, n = 117)	Carvedilol (No Arrhythmia, n = 924, Arrhythmia, n = 51)
Death from any cause*		
No arrhythmia	116 (13.4%)	103 (11.1%)
Arrhythmia	35 (29.9%)	13 (25.5%)
Sudden death†		
No arrhythmia (n = 924)	53 (6.1%)	46 (5.0%)
Arrhythmia (n = 51)	16 (13.7%)	5 (9.8%)

*14 subjects in the placebo group died within 2 days of the arrhythmia report compared with 1 in the carvedilol group; †8 subjects in the placebo group experienced sudden death within 2 days of the arrhythmia report compared with 0 in the carvedilol group.

6. Beneficial Effects of Intravenous and Oral Carvedilol Treatment in Acute Myocardial Infarction

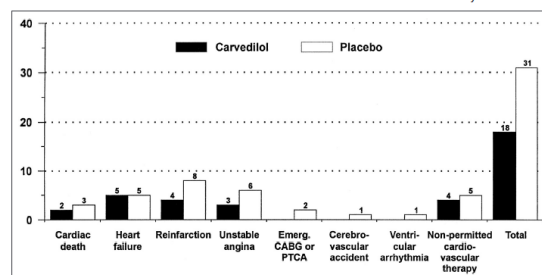


Figure 1. Incidence and distribution of adverse cardiac events on carvedilol and placebo during the period on randomized therapy (6 months). CABG indicates coronary artery bypass graft; PTCA, percutaneous transluminal coronary angioplasty.

Lampiran 3. Analisis Data Uji Mortalitas antara Beta Blocker Generasi 2 dengan Placebo

1. Uji Normalitas

Tests of Normality							
Kelompok		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Mortalitas	Placebo	.190	5	.200 [*]	.982	5	.946
	Beta blocker generasi 2	.225	5	.200 [*]	.960	5	.807

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

2. Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances					
		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Mortalitas	Based on Mean	.103	1	8	.756
	Based on Median	.069	1	8	.799
	Based on Median and with adjusted df	.069	1	7.817	.799
	Based on trimmed mean	.106	1	8	.753

3. Uji Independent Sample T-test

Independent Samples Test									
Levene's Test for Equality of Variances				t-test for Equality of Means					
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference
Mortalitas	Equal variances assumed	.103	.756	.628	8	.548	4.26000	6.78797	-11.39310 19.91310
	Equal variances not assumed			.628	7.743	.548	4.26000	6.78797	-11.48413 20.00413

Lampiran 4. Analisis Data Uji Mortalitas antara Beta Blocker Generasi 3 dengan Placebo

1. Uji Normalitas

Tests of Normality							
	Kelompok	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Mortalitas	Placebo	.327	7	.022	.764	7	.018
	Beta blocker generasi 3	.295	7	.066	.842	7	.103

a. Lilliefors Significance Correction

2. Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances					
		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Mortalitas	Based on Mean	1.107	1	12	.313
	Based on Median	.057	1	12	.816
	Based on Median and with adjusted df	.057	1	11.474	.816
	Based on trimmed mean	1.086	1	12	.318

3. Uji Mann Whitney

Test Statistics ^a	
	Mortalitas
Mann-Whitney U	16.000
Wilcoxon W	44.000
Z	-1.088
Asymp. Sig. (2-tailed)	.276
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.318 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok
b. Not corrected for ties.

Lampiran 5. Analisis Data Uji Kematian Mendadak antara Beta Blocker Generasi 2 dengan Placebo

1. Uji Normalitas

Tests of Normality

		Kolmogorov-Smirnov ^a		
	Kelompok	Statistic	df	Sig.
Kematian mendadak	Placebo	.260	2	.
	Beta blocker generasi 2	.260	2	.

a. Lilliefors Significance Correction

2. Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Kematian mendadak	Based on Mean	1.283E+31	1	2	.000
	Based on Median	1.283E+31	1	2	.000
	Based on Median and with adjusted df	1.283E+31	1	2.000	.000
	Based on trimmed mean	1.283E+31	1	2	.000

3. Uji *Mann Whitney*

Test Statistics^a

	Kematian mendadak
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	3.000
Z	-1.549
Asymp. Sig. (2-tailed)	.121
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.333 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

Lampiran 6. Analisis Data Uji Kematian Mendadak antara Beta Blocker

Generasi 3 dengan Placebo

1. Uji Normalitas

Tests of Normality							
		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
Kelompok		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Kematian mendadak	Placebo	.306	4	.	.753	4	.041
	Beta blocker generasi 3	.293	4	.	.808	4	.117

a. Lilliefors Significance Correction

2. Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances					
		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Kematian mendadak	Based on Mean	37.598	1	6	.001
	Based on Median	30.506	1	6	.001
	Based on Median and with adjusted df	30.506	1	4.885	.003
	Based on trimmed mean	37.491	1	6	.001

3. Uji Mann Whitney

Test Statistics ^a	
	Kematian mendadak
Mann-Whitney U	6.000
Wilcoxon W	16.000
Z	-.577
Asymp. Sig. (2-tailed)	.564
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.686 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

Lampiran 7. Analisis Data Uji Reinfarction antara Beta Blocker Generasi 2 dengan Placebo

1. Uji Normalitas

Tests of Normality

		Kolmogorov-Smirnov ^a		
Kelompok		Statistic	df	Sig.
Reinfarction	Placebo	.260	2	.
	Beta blocker generasi 2	.260	2	.

a. Lilliefors Significance Correction

2. Uji Homogenitas

Warnings

All absolute deviations are constant within each cell. Levene F statistics cannot be computed.

3. Uji *Mann Whitney*

Test Statistics^a

	Reinfarction
Mann-Whitney U	1.500
Wilcoxon W	4.500
Z	-.408
Asymp. Sig. (2-tailed)	.683
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.667 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

Lampiran 8. Analisis Data Uji Reinfarction antara Beta Blocker Generasi 3 dengan Placebo

1. Uji Normalitas

Tests of Normality							
Kelompok		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Reinfarction	Placebo	.224	5	.200 [*]	.893	5	.373
	Beta blocker generasi 3	.274	5	.200 [*]	.920	5	.530

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

2. Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances					
		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Reinfarction	Based on Mean	6.594	1	8	.033
	Based on Median	5.651	1	8	.045
	Based on Median and with adjusted df	5.651	1	5.950	.055
	Based on trimmed mean	6.438	1	8	.035

3. Uji Mann Whitney

Test Statistics ^a	
	Reinfarction
Mann-Whitney U	7.000
Wilcoxon W	22.000
Z	-1.149
Asymp. Sig. (2-tailed)	.251
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.310 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

Lampiran 9. Analisis Data Uji Mortalitas antara Beta Blocker Generasi 3 dengan Beta Blocker Generasi 3

1. Uji Normalitas

Tests of Normality							
Kelompok		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Mortalitas	Beta blocker generasi 2	.225	5	.200*	.960	5	.807
	Beta blocker generasi 3	.300	7	.057	.818	7	.061

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

2. Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances					
		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Mortalitas	Based on Mean	1.666	1	10	.226
	Based on Median	.465	1	10	.511
	Based on Median and with adjusted df	.465	1	9.161	.512
	Based on trimmed mean	1.574	1	10	.238

3. Uji Independent Sample T-test

Independent Samples Test									
Levene's Test for Equality of Variances				t-test for Equality of Means					
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference
Mortalitas	Equal variances assumed	1.666	.226	.584	10	.572	2.62857	4.49973	-7.39745 12.65460
	Equal variances not assumed			.537	6.154	.610	2.62857	4.89166	-9.26855 14.52570

Lampiran 10. Analisis Data Uji Kematian Mendadak antara Beta Blocker Generasi 3 dengan Beta Blocker Generasi 3

1. Uji Normalitas

Tests of Normality							
Kelompok		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Kematian mendadak	Beta blocker generasi 2	.260	2	.			
	Beta blocker generasi 3	.293	4	.	.808	4	.117

a. Lilliefors Significance Correction

2. Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances					
		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Kematian mendadak	Based on Mean	40.851	1	4	.003
	Based on Median	35.042	1	4	.004
	Based on Median and with adjusted df	35.042	1	3.000	.010
	Based on trimmed mean	40.767	1	4	.003

3. Uji Mann Whitney

Test Statistics ^a	
	Kematian mendadak
Mann-Whitney U	2.000
Wilcoxon W	12.000
Z	-.926
Asymp. Sig. (2-tailed)	.355
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.533 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

Lampiran 11. Analisis Data Uji Reinfarction antara Beta Blocker Generasi 3 dengan Beta Blocker Generasi 3

1. Uji Normalitas

Tests of Normality							
Kelompok		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Reinfarction	Beta blocker generasi 2	.260	2	.			
	Beta blocker generasi 3	.274	5	.200 [*]	.920	5	.530

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

2. Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances					
		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Reinfarction	Based on Mean	40.584	1	5	.001
	Based on Median	40.584	1	5	.001
	Based on Median and with adjusted df	40.584	1	4.000	.003
	Based on trimmed mean	41.226	1	5	.001

3. Uji Mann Whitney

Test Statistics ^a	
	Reinfarction
Mann-Whitney U	5.000
Wilcoxon W	20.000
Z	.000
Asymp. Sig. (2-tailed)	1.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	1.000 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

Lampiran 12. Analisis Data Uji Mortalitas antara Beta Blocker dengan Placebo

1. Uji Normalitas

Tests of Normality							
Kelompok		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Mortalitas	beta blocker	.127	12	.200 [*]	.942	12	.530
	placebo	.160	12	.200 [*]	.943	12	.532

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

2. Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances					
		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Mortalitas	Based on Mean	.156	1	22	.697
	Based on Median	.148	1	22	.704
	Based on Median and with adjusted df	.148	1	19.673	.704
	Based on trimmed mean	.183	1	22	.673

3. Uji Independent Sampe T-test

Independent Samples Test									
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means					
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference
Mortalitas	Equal variances assumed	.156	.697	-.895	22	.380	-2.95000	3.29626	-9.78602 3.88602
	Equal variances not assumed			-.895	21.260	.381	-2.95000	3.29626	-9.79985 3.89985

Lampiran 13. Analisis Data Uji Kematian Mendadak antara Beta Blocker dengan Placebo

1. Uji Normalitas

Tests of Normality							
	Kelompok	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
KematianMendadak	beta blocker	.236	6	.200 [*]	.851	6	.159
	placebo	.224	6	.200 [*]	.906	6	.409

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

2. Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances					
		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
KematianMendadak	Based on Mean	1.644	1	10	.229
	Based on Median	1.023	1	10	.336
	Based on Median and with adjusted df	1.023	1	7.056	.345
	Based on trimmed mean	1.801	1	10	.209

3. Uji Independent Sample T-test

Independent Samples Test									
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means					
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference Lower Upper
KematianMendadak	Equal variances assumed	1.644	.229	-1.235	10	.245	-2.69667	2.18396	-7.56284 2.16951
	Equal variances not assumed			-1.235	7.069	.256	-2.69667	2.18396	-7.85071 2.45738

Lampiran 14. Analisis Data Uji Reinfarction antara Beta Blocker dengan Placebo

1. Uji Normalitas

Tests of Normality							
	Kelompok	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Reinfarction	beta blocker	.308	7	.043	.771	7	.021
	placebo	.189	7	.200 [*]	.904	7	.359

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

2. Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances					
		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Reinfarction	Based on Mean	2.837	1	12	.118
	Based on Median	2.295	1	12	.156
	Based on Median and with adjusted df	2.295	1	10.288	.160
	Based on trimmed mean	2.774	1	12	.122

3. Uji Mann Whitney

Test Statistics ^a	
	Reinfarction
Mann-Whitney U	19.000
Wilcoxon W	47.000
Z	-.703
Asymp. Sig. (2-tailed)	.482
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.535 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

Lampiran 15. Narrative Review Checklist

Bagian/Tema	#	Hal yang diperiksa	Terdapat pada baris/halaman
JUDUL			
Judul	1.	Mengidentifikasi bahwa naskah merupakan suatu narative review	i
Abstrak	2.	Memberikan ringkasan yang meliputi latar belakang, tujuan, ringkasan singkat dari narative review dan impilkasinya untuk penelitian kedepannya	xviii
PENDAHULUAN			
Rasional/latar belakang	3.	Menjelaskan alasan peninjauan dalam konteks apa yang sudah diketahui	1-8
Tujuan	4.	Menentukan pertanyaan utama yang diidentifikasi untuk topik review	9
METODE			
	5.	Menentukan proses untuk mengidentifikasi artikel yang akan di review (misalnya tahun artikel, bahasa, desain studi, dan database yang digunakan)	11-19

DISKUSI/SUMMARY			
Narrative	6.	Mendiskusikan: 1) artikel yang ditinjau termasuk temuan fundamental atau kunci, 2) keterbatasan dan atau kualitas artikel yang ditinjau, dan 3) manfaat untuk penelitian di masa yang akan datang	20-86
Summary	7.	Memberikan interpretasi keseluruhan dari tinjauan naratif dalam konteks tertentu atau perkembangan penelitian di masa mendatang	87-88

Lampiran 16. Assesment dari Karya Ilmiah Literatur (Skala SANRA)

1. Justifikasi pentingnya artikel ini bagi pembaca

Tidak ada penjelasan pentingnya artikel bagi pembaca _____ 0

Ada penjelasan pentingnya artikel, tetapi tidak ada

justifikasi _____ 1

Pentingnya dijelaskan dengan adanya justifikasi _____ 2

2

2. Pernyataan tujuan atau rumusan masalah

Tidak ada tujuan dan rumusan masalah _____ 0

Tujuan dijelaskan tanpa adanya rumusan masalah yang

jelas _____ 1

Tujuan dan rumusan masalah dijelaskan dengan jelas _____ 2

2

3. Deskripsi tentang pencarian sumber literatur

Strategi pencarian tidak dijelaskan _____ 0

Strategi pencarian dijelaskan singkat _____ 1

Strategi pencarian dijelaskan dilengkapi kriteria inklusi

dan eksklusi _____ 2

2

4. Referensi

Isi tidak didukung oleh sumber referensi yang memadai _____ 0

Referensi yang inkonsisten dengan isi _____ 1

Isi didukung dengan referensi yang sesuai dan memadai _____ 2

2

5. Penalaran iliman

(misalnya, penggabungan bukti yang sesuai, seperti RCT dalam pengobatan klinis)

Isi artikel tidak didukung dengan bukti yang memadai _____ 0

Bukti yang sesuai hanya disebutkan dalam beberapa artikel _____ 1

1

Bukti yang sesuai disebutkan secara menyeluruh _____ 2

6. **Penyajian data yang sesuai**

(misalnya, risiko absolut vs relatif; ukuran efek dengan interval kepercayaan)

Data tidak dipresentasikan dengan baik _____ 0

Data sebagian besar tidak dipresentasikan dengan baik _____ 1

Data secara umum dipresentasikan secara baik _____ 2

2